

Farsi un'idea

È una collana che aiuta il lettore a orientarsi nella selva di stimoli, notizie e sollecitazioni cui è quotidianamente sottoposto. Per leggere il giornale, ascoltare la radio, guardare la Tv in maniera meno passiva, per interpretare i fatti in modo più consapevole.

Le biotecnologie

Da sempre l'uomo ha selezionato piante, animali, microrganismi per soddisfare i suoi bisogni. Oggi le biotecnologie avanzate permettono di trasferire geni fra organismi che non è possibile incrociare naturalmente, ma con effetti altamente imprevedibili. Il volume, ripresentato in edizione aggiornata, muove da una descrizione dei meccanismi che regolano il delicato equilibrio alla base della vita e spiega perché occorre essere cauti quando lo si modifica drasticamente. Discute poi il rapporto che esiste fra mercato globale, ricerca e applicazioni biotecnologiche, anche a partire dall'ultimo Wto di Cancun, proponendo metodi adeguati per una corretta valutazione dei rischi e un sistema di regole capace di garantire un mercato trasparente ed equo. Sono infine forniti i dati relativi ad alcuni insuccessi delle varietà ottenute e sono illustrati vantaggi e difficoltà della coesistenza di filiere ogn e non ogn in particolare nell'area europea.

Marcello Buiatti

Insegna Genetica nell'Università di Firenze ed è presidente dell'Associazione ambientalista nazionale Ambiente e lavoro. Tra le sue pubblicazioni: «Lo stato vivente della materia» (Utet, 2000) e «Natura e cultura. Manuale di educazione ambientale» (Nuova Italia, 2001).

€ 8,00

Cover design: Mignel Sal & C.
In copertina: foto da Colors 29/giocattoli di A. Vianello

Società editrice il Mulino



ISBN 88-15-07300-2
9 788815 096302



il Mulino

65

Marcello Buiatti

Le biotecnologie

Farsi un'idea



Marcello Buiatti
Le biotecnologie



L'ingegneria genetica
fra biologia, etica e mercato

Farsi un'idea 65

Indice

Premessa	p. 7
1. Come sono fatti gli esseri viventi	11
Sacchetti di molecole. - Gli strumenti ereditati. - Bastardo è bello.	
2. Il miglioramento genetico	36
Gli inizi. - La selezione di animali e piante. - I microrganismi e le biotecnologie industriali.	
3. Ingegneria genetica	52
I prodotti. - Gli esseri umani.	
4. Il rischio	73
I rischi diretti. - I rischi per l'ambiente. - La prevenzione. - Considerazioni bioetiche.	
5. Biotecnologie e società	104
Mercato e biotecnologie avanzate. - Brevetti, biodiversità, agricoltura.	

1^a edizione 2001
2^a edizione aggiornata 2004

ISBN 88-15-09630-2

Copyright © 2004 by Società editrice il Mulino, Bologna. Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata, riprodotta, archiviata, memorizzata o trasmessa in qualsiasi forma o mezzo – elettronico, meccanico, reprografico, digitale – se non nei termini previsti dalla legge che tutela il Diritto d'Autore. Per altre informazioni si veda il sito www.mulino.it/edizioni/fotocopie

6. Biotecnologie sostenibili

p. 125

Ridurre l'imprevedibilità. - Obiettivi coerenti con uno sviluppo sostenibile. - Libero accesso all'innovazione e alle sue applicazioni positive.

Per saperne di più

135

Premessa

Questo libro è dedicato alle biotecnologie e, in particolare, a quelle tecniche avanzate, rese possibili dagli sviluppi della biologia molecolare, il cui uso è uno degli argomenti più caldi e controversi del nostro tempo. Prima di affrontarlo nei suoi diversi aspetti, non solo scientifici, ma anche sociali, economici ed etici, è necessaria una piccola premessa di carattere generale, altrimenti si rischia, come a volte molti fanno, di entrare nell'argomento con il piede sbagliato. Si capirà così meglio anche il percorso scelto per illustrare questo tema e l'attenzione che chiedo al lettore nel seguire i passaggi più impegnativi della mia esposizione.

La strategia utilizzata dagli esseri umani per sopravvivere è diversa da quelle degli altri esseri viventi. Mentre microrganismi, piante, animali si modificano per adattarsi ai cambiamenti ambientali, noi progettiamo il cambiamento dell'ambiente utilizzando il nostro cervello e disponiamo di una serie di strumenti per attuare quanto abbiamo progettato. Gli strumenti ed i processi che stanno alla base delle nostre strategie di trasformazione del mondo costituiscono le cosiddette tecnologie. Ne consegue che le biotecnologie sono tecnologie in cui sono gli esseri viventi ad essere utilizzati come strumenti per cambiare il mondo. Questo è un punto cruciale perché, mentre gli strumenti inanimati che usiamo sono stati progettati e costruiti da noi, e quindi ci sono interamente noti, gli esseri viventi si

riproducono da sé, hanno una loro storia, indipendente dalla nostra (c'erano in gran parte molto prima che la nostra specie comparisse) e quindi ci sono in parte ignoti. Perciò, per poter prevedere quali conseguenze avrà l'uso delle biotecnologie ed essere in grado di evitarne gli effetti negativi, si devono conoscere molto bene le regole della vita a tutti i suoi livelli di organizzazione, dalle molecole alle cellule, agli organismi, alle popolazioni di organismi, agli ecosistemi, alla biosfera, nome con cui indichiamo l'insieme degli esseri viventi che popolano il nostro pianeta. Naturalmente gli effetti delle nostre azioni vanno controllati rispetto a tutti questi livelli della realtà, con particolare attenzione a quanto può succedere agli esseri umani, sia dal punto di vista individuale, sia per quanto riguarda i rapporti sociali. In questo senso giocano un ruolo importante gli aspetti etici che devono essere presi in considerazione, e non soltanto quando si tratta di decidere della nostra vita, ma anche quando si influisce su quella dei nostri simili e degli altri abitanti del pianeta Terra. Pertanto in questo volume si partirà dalla descrizione della vita stessa, se ne discuteranno le regole e i meccanismi, per addentrarsi poi brevemente nella storia delle azioni compiute dall'umanità per modificarla. Dovremo per questo parlare delle differenze che esistono fra gli esseri viventi e la restante parte del mondo fisico, perché questo ci aiuterà a capire che mentre possiamo prevedere in linea di massima come sarà una macchina che noi stessi abbiamo progettato, non è altrettanto facile conoscere in anticipo gli effetti che la modificazione anche di un solo elemento del patrimonio genetico di un organismo avrà sulla sua storia e sulle sue interazioni con gli altri. Sì, perché gli esseri viventi, anche se sono fatti di materia, hanno alcune caratteristiche molto specifiche di cui bisogna tenere conto prima di intervenire su di essi.

Per tranquillizzare chi si preoccupa dei possibili rischi della ingegneria genetica, molti dicono che in fondo si tratta di qualcosa che abbiamo fatto per molte migliaia di anni. Questo non è del tutto vero. Infatti prima degli anni '70 del Novecento,

per quanto riguarda i batteri, e degli anni '80, per quanto riguarda animali e piante, ci si è limitati a scegliere quei prodotti di incroci naturali fra individui della stessa specie o di specie affini che sembravano più utili all'uomo. Ora invece siamo capaci di prelevare singoli geni da un organismo ed inserirli in un altro con il quale non avrebbe mai potuto incrociarsi per vie naturali. Questo, come vedremo, non dà luogo necessariamente a conseguenze catastrofiche, ma senza dubbio aumenta notevolmente il livello di imprevedibilità di quello che può succedere al prodotto e alle sue interazioni con il resto del mondo vivente.

Per comprendere meglio tutto ciò, si farà una breve storia del miglioramento genetico e delle tecniche usate per accelerarlo e renderlo più efficiente. Passeremo poi alle vere e proprie tecniche che riguardano nello specifico la modificazione del patrimonio genetico, quelle che permettono di trasferire un frammento di Dna di un organismo in un altro fornendogli così uno strumento che due organismi non fecondi fra loro non acquisirebbero mai spontaneamente. Vedremo allora che in particolare negli animali e nelle piante superiori questa operazione non è affatto priva di conseguenze per l'organismo ricevente. Infatti, durante l'evoluzione, i geni hanno costruito una delicata rete armonica che corre il rischio di essere gravemente danneggiata dal nuovo gene, proveniente da un'altra rete spesso molto diversa.

È per questa ragione che gli animali e le piante modificati spesso non stanno bene e non sono produttivi per cui, come vedremo meglio nel testo, in più di venti anni di ricerca non si è riusciti a produrre alcun animale commerciabile per uso alimentare e si è arrivati a modificare le piante soltanto rispetto a due caratteri: la resistenza a diserbanti e quella a insetti.

In conclusione, l'alto livello di imprevedibilità dei prodotti ottenuti con le tecniche dell'ingegneria genetica ci suggerisce non tanto di rifiutare a priori qualsiasi prodotto risultato dall'uso di questo nuovo tipo di biotecnologie, così diverse da quelle

usate per millenni dai selezionatori, ma di fare attenzione agli eventuali rischi che esso comporta per l'uomo e per l'ambiente. Ci occuperemo di questi aspetti discutendo i rischi reali per la salute e per l'ambiente, nonché i metodi e le normative per evitarli. Dedicheremo poi un'ulteriore riflessione ai risvolti etici, in particolare quelli che riguardano l'uomo, e ai riflessi sociali non tanto delle biotecnologie in quanto tali, ma della struttura del mercato che riguarda questo settore e delle scelte delle grandi multinazionali che lo dominano. Il libro termina con alcune proposte di ricerca, con l'individuazione di obiettivi perseguibili in campo tecnologico, economico e sociale, che costituiscono dei punti critici per attuare una svolta in questo campo e realizzare così biotecnologie sostenibili per l'intera umanità, per gli altri esseri viventi, per l'ambiente del nostro pianeta.

1. Come sono fatti gli esseri viventi

Sacchetti di molecole

Fatta eccezione per i virus, gli esseri viventi sono fatti di cellule. Queste possono essere considerate come dei sacchetti pieni di acqua in cui navigano milioni di tipi diversi di molecole. Le molecole non stanno ferme nella soluzione, ma si muovono continuamente, in parte in maniera casuale, in parte secondo percorsi precisi. Nel muoversi entrano in contatto tra di loro e, se hanno caratteristiche adatte le une alle altre, si possono «incastrare» le une nelle altre, formando una nuova molecola che, come vedremo, ha caratteristiche diverse da quelle dei «genitori».

Le molecole possono essere di diverse dimensioni. Alcune di esse sono formate da serie di molecole più piccole attaccate l'una all'altra (*polimeri*) e possono raggiungere dimensioni notevoli (*macromolecole*). Tra queste ultime, una classe di macromolecole, dette *proteine*, riveste una particolare importanza, perché è costituita da «strumenti» che permettono la stabilizzazione di una serie di strutture della cellula e la produzione (*sintesi*) di tutte le altre molecole non proteiche. Ogni proteina è una catena di elementi, detti *aminoacidi*, che in natura è tutta avvolta su se stessa e può assumere una o più forme diverse a seconda dell'ambiente in cui si trova e del tipo di molecole che incontra dopo essere stata sintetizzata. Con alcune, infatti, si potrà unire e formare

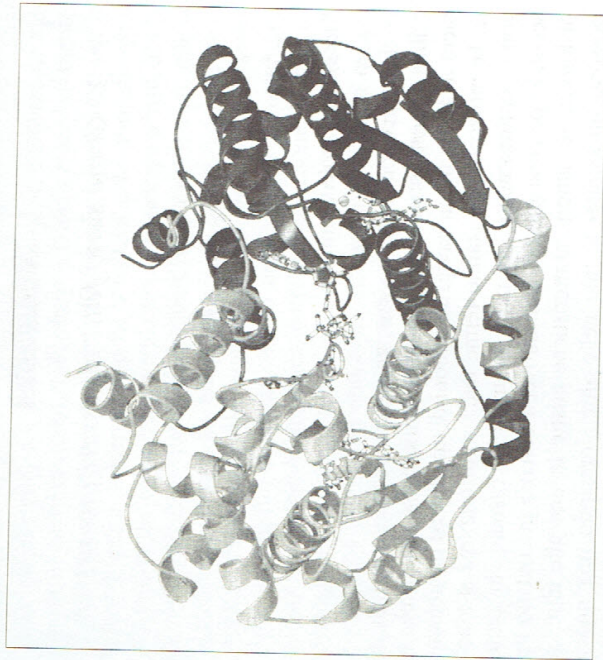


Fig. 1. Struttura di una proteina.

Nota: La proteina (in questo caso si tratta della proteina Nad^+) è costituita da due catene (una più scura e una più chiara). Per funzionare deve formare un complesso con delle molecole più piccole e uno ione magnesio.

Fonte: A. Mattevi, M. Rizzi e M. Bolognesi, *Biologia strutturale degli enzimi*, in «Scienze», n. 341, gennaio 1997, p. 45.

una nuova struttura (*un complesso*) avvolgendosi intorno a essa (fig. 1).

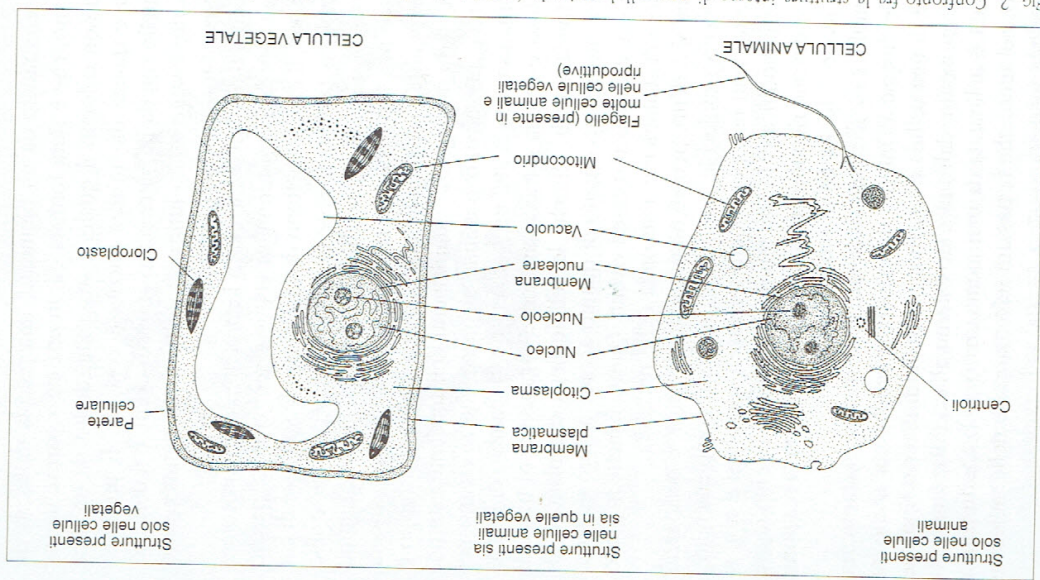
Un *enzima*, ad esempio, è una proteina capace di formare un complesso con una molecola più piccola (*substrato*) e di modificarla. A sua volta questa, navigando nella cellula, incontrerà altre molecole e anche altri enzimi che potranno modificarla ulteriormente. Per fare un esempio, il colore bruno degli

occhi è determinato da un pigmento, una piccola molecola di colore scuro, che è stata formata da un enzima a partire da un substrato non colorato il quale, a sua volta, deriva da un'altra molecola e questa da un'altra ancora e così via. Il prodotto finale, quello che dà il colore scuro ai nostri occhi, è il derivato di una serie, a volte molto lunga, di reazioni per ognuna delle quali è necessario un enzima.

Possiamo dire quindi che senza le proteine, e in particolare gli enzimi, noi non esisteremmo come esseri viventi, perché sono gli enzimi che permettono di trasformare le sostanze di cui ci nutriamo in tante molecole diverse a noi necessarie e che permettono allo stesso tempo di distruggere quelle ormai inutili dando loro una forma tale da renderle eliminabili. Sono ancora gli enzimi e altre proteine che determinano il nostro sviluppo e il nostro modo di reagire ai cambiamenti dell'ambiente esterno, che riparano per quanto possibile ai guasti che si creano nel nostro organismo e che, infine, permettono lo scambio di segnali fra cellula e cellula e fra organismo e organismo. Si tratta di segnali fondamentali, affinché le cellule negli organismi e gli organismi stessi si accorgano di quanto accade al loro esterno, del fatto che esistono altri esseri viventi. Questo li mette in grado di reagire adeguatamente a seconda delle necessità.

Come si è detto, perché tutto questo avvenga, è necessario che le diverse molecole siano fatte in modo complementare, perché altrimenti non potrebbero formare i complessi e non si potrebbero modificare. In altri termini le molecole per interagire fra loro si devono riconoscere come affini, altrimenti la reazione non ha luogo o ha luogo in modo sbagliato.

In molti casi il riconoscimento non avviene soltanto fra molecole diverse all'interno di una stessa cellula, ma anche fra proteine di una cellula e sostanze o stimoli di diverso tipo che possono provenire dall'ambiente esterno alla cellula. Ogni cellula infatti è delimitata da una membrana (fig. 2) che funziona da filtro, nel senso che fa passare solo una parte delle molecole che la cellula incontra.



Nota: La cellula è circondata da una membrana sia negli animali, sia nelle piante.

La membrana contiene proteine capaci di riconoscere le molecole che vengono dall'esterno (e formare con esse dei complessi) oppure di avvertire cambiamenti di intensità della luce, modificazioni della temperatura, ecc. Come è schematizzato nella figura 3, quando la proteina che sta sulla membrana riconosce un'altra molecola o uno stimolo chimico o fisico

modifica la sua forma arrotolandosi in modo diverso e trasmettendo il segnale ai geni. Dalla figura è possibile vedere due proteine che attraversano la membrana cellulare mantenendo una parte fuori di essa e una al suo interno. Quando un segnale, costituito da una molecola, una luce, calore, ecc. (le due palline della figura) va a finire sulla proteina, questa cambia forma e si unisce a un'altra piccola molecola (P in figura, un radicale fosforico). Questa viene poi passata a un'altra proteina e poi ad un'altra e un'altra ancora. L'ultima della catena, ricevuto P, si porta sul Dna (*acido desossiribonucleico*) e attiva un gene che, accortosi del segnale, incomincerà a funzionare rispondendo a esso. Ad esempio, quando fuori fa caldo, le nostre proteine di membrana «avvertono» in questo modo i geni che producono le proteine necessarie a sudare.

Quindi il riconoscimento è uno dei processi fondamentali della vita, senza il quale non solo non possiamo compiere tutte quelle reazioni che vanno sotto il nome complessivo di *metabolismo*, ma non siamo capaci nemmeno di rispondere adeguatamente ai cambiamenti dell'ambiente esterno. Va da sé che, perché due molecole diverse si riconoscano, devono avere forme e funzioni complementari. Quindi la struttura di ogni singola molecola di un organismo non è fine a se stessa, ma dipende moltissimo da quella delle altre con cui deve (o non deve) interagire. Del resto questo non si applica solo alle molecole, ma a tutte le parti di un organismo. È ovvio infatti che nessuno degli organi che formano il nostro corpo (gambe e braccia, cervello, cuore, ecc.) può cambiare indipendentemente dagli altri: ad esempio un cervello potrà essere più o meno grande, ma dovrà comunque stare nel cranio, non potrà esistere un individuo con una testa che pesa un quintale e delle gabbine rachitiche, l'estensione della pelle dovrà essere commisurata al suo contenuto (il corpo che ricopre), i polmoni dovranno essere grandi quel tanto da lasciare spazio al cuore nella cassa toracica, ecc. Non soltanto quindi ogni organo dovrà funzionare in modo da interferire positivamente con il funzionamento

degli altri, ma anche l'intensità con cui svolge la sua funzione deve essere come si dice «regolata in modo armonico» con il resto dell'organismo. Questo significa che, ad esempio, se un organismo è capace di assimilare molto, deve anche essere capace di buttare via molte scorie che altrimenti lo avvelenerebbero e che la velocità e la quantità di accrescimento dei vari organi durante lo sviluppo devono essere armonicamente correlate fra loro. D'altra parte, come abbiamo detto prima, le moltissime molecole della vita derivano le une dalle altre in seguito all'azione degli enzimi e formano tra loro una rete. Questa rete (ne vediamo un pezzetto in fig. 4) è quindi molto strettamente interconnessa, per cui il cambiamento non solo della qualità, ma anche della quantità di ogni sostanza, dovuto generalmente alla modificazione dell'enzima che la produce, si ripercuote necessariamente su tutte le altre sostanze che derivano da quella colpita dal cambiamento. Ad esempio, in una catena che va dalla sostanza A a una B a una C a una D, se si accelera il passaggio da B a C avremo un accumulo della seconda sostanza e una carenza della prima a meno che l'accelerazione non riguardi allo stesso tempo tutti gli elementi della catena e anche quelli delle altre catene a essa collegate. Spesso quando la quantità di una particolare sostanza aumenta o diminuisce troppo stiamo male. Non a caso, quando facciamo le analisi del sangue misuriamo se la quantità di una serie di sostanze importanti per la nostra vita è compresa fra un valore massimo e uno minimo. Se non è così, dobbiamo curarci fino a che questo valore non torna alla normalità. In sintesi si potrebbe dire che una cellula è, sì, un sacchetto di molecole, ma queste devono essere in quantità relative precise e devono avere forme e comportamenti compatibili con le regole generali del «sistema-cellula».

La cellula riconosce i segnali che le vengono dall'esterno e emette anch'essa dei segnali sotto forma di molecole di vario tipo. Le cellule quindi comunicano fra di loro, in particolare quando formano un organismo come il nostro nel quale la

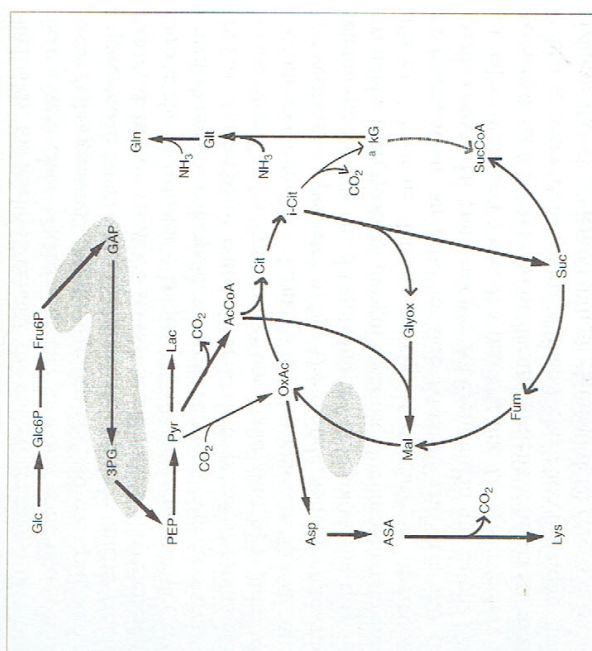


Fig. 4. Un pezzetto della rete di molecole di un organismo.

Nota: Le sigle e i nomi sono le sostanze che partecipano al buon funzionamento dell'organismo. Le frecce indicano il passaggio da una a un'altra. Ogni passaggio è mediato da un enzima.

Fonte: J. Colludo Vides, B. Magasanik, F. Temple e F. Smith, *Integrative Approaches to Molecular Biology*, Cambridge (Mass.), MIT Library, p. 231.

comunicazione serve per mantenere la divisione del lavoro fra le diverse cellule e i diversi tessuti. Non a caso, quando una cellula si divide ininterrottamente producendo un tumore, lo fa anche perché non si accorge più dei segnali inviati dalle cellule vicine, che altrimenti la fermerebbero. Una cellula, e quindi un essere vivente in genere, riceve ed emette segnali, riceve ed emette sostanze (materia), riceve ed emette energia. In altri

termini è, come si direbbe in fisica, un sistema «fuori dall'equilibrio». Noi esseri viventi abbiamo assolutamente bisogno di essere continuamente in questa condizione, pena la nostra disorganizzazione e quindi la morte, che sopravviene infatti quando non riusciamo più a riparare i guasti che di continuo colpiscono la nostra delicata e complessa macchina fatta delle interazioni che avvengono fra le molecole e fra le cellule. A quel punto diventa impossibile «tenere i pezzi insieme» e utilizzare così il flusso di energia e di materia che ci attraversa, per mantenerci vivi.

Gli strumenti ereditati

Nel paragrafo precedente si è detto che gli strumenti che usiamo per mantenerci in vita interagiscono l'uno con l'altro: per questo diciamo che si sono evoluti di concerto in modo da formare complessi armonici. Ora, mentre la vita di ciascuno di noi dura poco, l'evoluzione è stata un processo molto lungo (per quanto ne sappiamo oltre tre miliardi e mezzo di anni) e durante questo periodo di tempo abbiamo «inventato» degli strumenti, li abbiamo affinati rendendoli compatibili l'uno con l'altro, siamo diventati sempre più complessi, ecc. Questo processo complesso è stato reso possibile dal fatto che gli esseri viventi si riproducono e trasmettono il loro materiale ereditario ai figli. Il «materiale ereditario» che viene trasmesso è il Dna, fatto di lunghissime molecole (macromolecole) che sono cambiate durante l'evoluzione rendendo gli esseri viventi capaci di produrre via via nuovi strumenti della vita (nuove proteine). Vediamo allora come è fatto il Dna, dove è situato all'interno delle cellule, come rende possibile la trasmissione di generazione in generazione degli strumenti della vita (le proteine).

La dimostrazione che il Dna è la molecola in cui è conservato e trasmesso il patrimonio ereditario degli esseri viventi risale al 1944. Ci vollero però nove anni perché Maurice Wilkins,

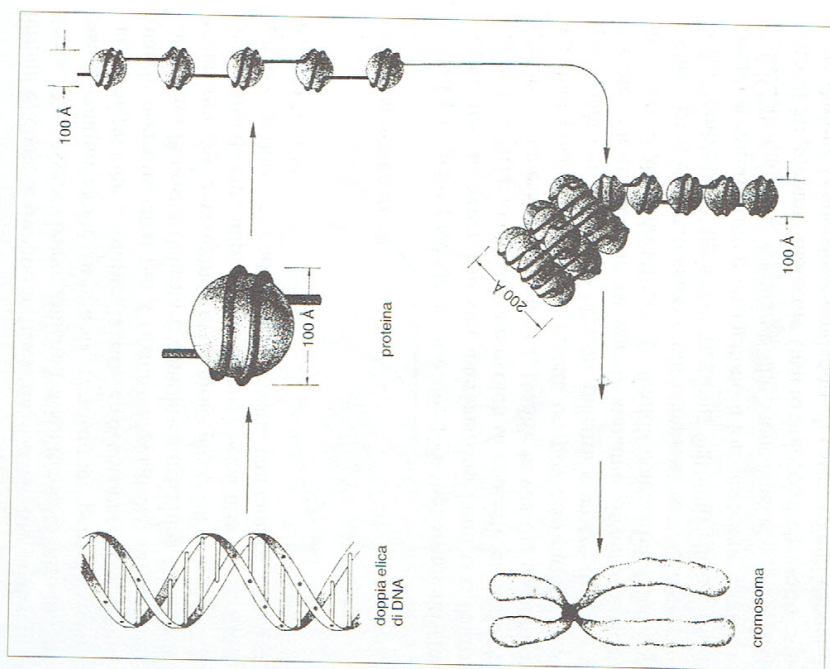


Fig. 5. Formazione di un cromosoma a partire da una molecola del Dna.

Nota: L'unità di misura è l'ångström (Å).

Fonte: M. Polsinelli, M. Buiatti, E. Ottaviano e F. Ritossa, *Genetica*, Firenze, Sansoni, 1989, p. 185.

James Watson e Francis Crick chiarissero la struttura del Dna proponendo il modello, ormai largamente noto, a doppia elica.

Il Dna è una lunga molecola costituita da quattro componenti essenziali, le cosiddette *basi azotate*, che vanno sotto il nome di adenina (*A*), guanina (*G*), timina (*T*), citosina (*C*). Le prime due (*A* e *G*) vengono dette purine, le seconde pirimidine (*T* e *C*).

In figura 5 vediamo come è fatto il Dna e come, legandosi a speciali proteine, forma con esse un cromosoma. I piani paralleli che si osservano nella molecola di Dna sono fatti ognuno da due basi azotate accoppiate. Sono solo due gli appaiamenti possibili, quello fra *A* e *T* e quello fra *G* e *C*. Ognuna delle due eliche quindi è costituita da una combinazione di *A*, *T*, *G*, *C*. Il Dna, poi, negli organismi «superiori» come noi, si attorciglia intorno a proteine (le sfere della figura) e forma i cromosomi. Noi esseri umani abbiamo in tutto 46 cromosomi e 3,3 miliardi di basi azotate. Quella vista in figura 5 è la forma di Dna che tutti conosciamo, ma è solo una fra le più di dieci forme che può assumere a seconda della distribuzione delle basi azotate e dell'ambiente in cui si trova all'interno della cellula. Nella figura 6 mostriamo le tre forme più frequenti di Dna. Un po' come nel caso delle proteine, ad una diversa struttura corrisponde una funzione diversa per cui, come vedremo, i cambiamenti di struttura del Dna modulano la sua capacità di far sì che la cellula sintetizzi le proteine.

A seconda degli organismi, la quantità di Dna per cellula varia enormemente così come variano le lunghezze dei filamenti di Dna che stanno nei cromosomi. Ad esempio: il Dna di un batterio contiene circa due milioni di basi, mentre il nostro ne contiene più di tre miliardi. In natura il Dna è sempre unito strettamente a una serie di proteine e a una molecola molto simile, l'*Rna (acido ribonucleico)*, che è diverso dal Dna soltanto perché al posto della timina (*T*) ha un'altra base azotata, l'uracile (*U*), molto simile alla prima, e al posto del desossiribosio ha un altro zucchero che collega le basi azotate, il ribosio.

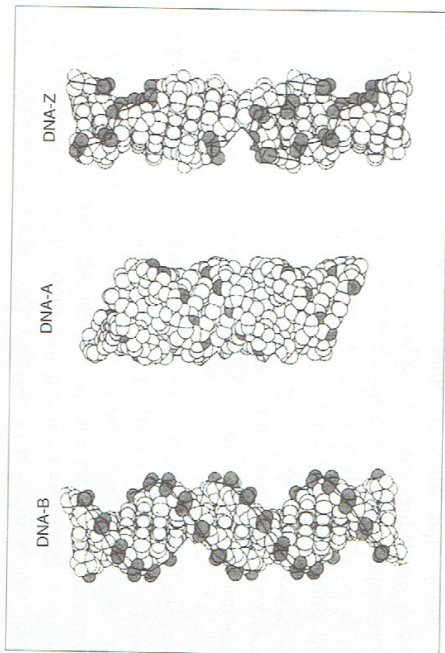


FIG. 6. Le tre principali forme che può assumere una molecola di Dna.
Fonte: B. Lewin, *Genes*, VI, New York, Oxford University Press, 1997, p. 107.

Dna e proteine formano i cromosomi. I batteri e organismi simili a questi detti Archea, che si pensa siano i discendenti diretti delle prime cellule comparse sulla terra, hanno un solo cromosoma relativamente grande e altri cromosomi più piccoli, detti *plasmidi*. Altri organismi, comparsi più tardi, hanno invece più cromosomi, con molte più proteine, tutti contenuti, quando la cellula non si divide, in una struttura grosso modo sferica che viene detta *nucleo*. Gli esseri viventi non provvisti di nucleo si chiamano *procarioti*, mentre quelli che ne posseggono uno vengono detti *eucarioti*.

Le funzioni fondamentali del Dna sono essenzialmente due: la *replicazione* che permette di copiare fedelmente il Dna e quindi di trasmetterlo, e la *trascrizione* che invece è la fase di avvio della sintesi delle proteine. Il Dna in realtà non è capace di svolgere da solo nessuna di queste due funzioni, ma deve essere «aiutato» dalle proteine. Perché avvenga la replicazione,

la doppia elica deve innanzitutto aprirsi in due singole eliche, dopo di che un enzima specifico attacca una a una le basi corrispondenti su ognuna delle due eliche. Così a ogni A viene aggiunto un T, a ogni G viene aggiunto un C. Si formano così due doppie eliche identiche a quella di partenza, ambedue costituite da un'elica vecchia e da una nuova.

La trascrizione è simile alla replicazione, anche se in questo processo viene copiata una sola elica di Dna, dando così origine a una singola elica di Rna. Il processo è diretto da un enzima detto *Rna polimerasi* e consiste nell'appaiamento di A, T, G, C, rispettivamente con U, A, C, G. L'Rna così prodotto viene anche detto *Rna messaggero*. Questo termine è stato usato per indicare che la molecola di Rna porta il «messaggio» scritto sul Dna, e quindi ereditabile, alla «macchina» cellulare che serve poi a «tradurlo» in proteine. Volendo usare una semplice metafora per capirci meglio potremmo dire (fig. 7) che quello che «sta scritto» sul Dna con un alfabeto fatto dalle quattro lettere A, T, C, G viene «trascritto» in un altro alfabeto, ancora di quattro lettere (A, U, G, C), e poi tradotto in un'altra lingua (le proteine) con un alfabeto di venti lettere (gli aminoacidi). La traduzione viene effettuata nelle cellule da una «macchina» abbastanza complessa, fatta di proteine e Rna, che fa corrispondere secondo un particolare codice un aminoacido a ogni tripletta composta da tre basi azotate, detta *codone*.

Quasi quarant'anni fa questo codice è stato decifrato nel senso che ora sappiamo a quali codoni corrisponde ogni aminoacido. Ho usato il plurale perché i codoni possibili sono in realtà 64 (tutte le combinazioni a tre lettere delle quattro possibili, A, T, G, C), di cui 61 vengono usati nella sintesi proteica, per cui ognuno dei venti aminoacidi è, come si dice, codificato da una media di tre Rna sinonimi.

Fin qui tutto bene, anzi benissimo, perché la corrispondenza fra gene, Rna e proteina parrebbe assoluta, tanto da far enunciare a Francis Crick, uno degli scopritori della struttura del Dna, il cosiddetto *dogma centrale della genetica molecolare*

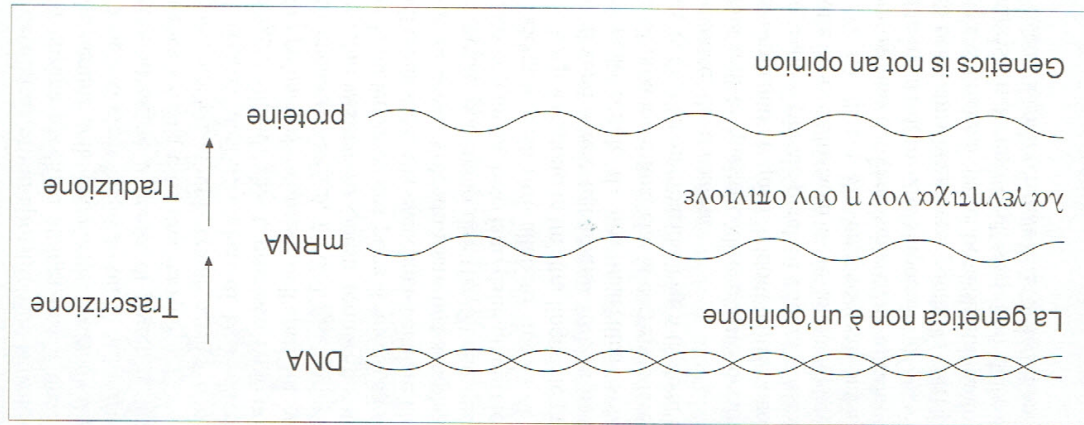


Fig. 7. Il dogma centrale semplificato: come avvengono la trascrizione e la traduzione di una sequenza di Dna (un esempio metaforico).
Fonte: M. Buiatti, *Frontiere della genetica*, Roma, Editori Riuniti, p. 49.

che, in parole povere, afferma che una volta nota la sequenza della basi del Dna di un organismo è possibile predire con assoluta sicurezza come saranno le proteine sintetizzate. Ne consegue che, essendo le proteine gli strumenti della vita, si potrebbero, secondo il dogma, prevedere con sicurezza anche la forma, le funzioni, la vita dell'organismo studiato. Queste affermazioni, che sembravano assolutamente vere negli anni '60, sono purtroppo ancora oggi alla base di buona parte della divulgazione scientifica (di tipo giornalistico) che sembra assegnare al Dna il ruolo di padrone assoluto della nostra vita, che risulta così determinata fin dalla nascita dai geni che «ci sono capitati». Per cui, per assurdo, l'unico vero modo di migliorarla sarebbe quello di cambiare i nostri geni. Sul significato di questa concezione ritorneremo comunque più avanti, ma possiamo anticipare subito che le cose non stanno così. Le ragioni che hanno rivoluzionato il modo di pensare della scienza a partire dalla metà degli anni '70 del Novecento possono essere riassunte come segue.

La lettura del Dna ha livelli consistenti di ambiguità (uno stesso pezzo di Dna può dare origine a più di una proteina); tuttavia questo non significa che il codice non funzioni nel modo che abbiamo spiegato. La capacità di una sola sequenza di Dna di dare origine a più proteine deriva dalla struttura stessa dei geni che sono fatti in modo diverso in procarioti ed eucarioti (fig. 8). Le vie che sono seguite per raggiungere questo obiettivo sono molteplici (fig. 9). Innanzitutto in diversi casi la trascrizione di una stessa sequenza di Dna può avere più di un punto di inizio e più di un punto finale e portare quindi alla produzione di più di un Rna messaggero e quindi di proteine diverse. Si parla allora di geni *sovrapposti*. Inoltre i geni degli eucarioti (quelli che sono provvisti di nucleo, fra cui anche gli esseri umani) sono fatti in modo più complicato di quanto abbiamo detto. I nostri geni infatti sono discontinui. Su tutta la loro lunghezza viene inizialmente trascritta una molecola di Rna che però poi non viene usata tutta nella sintesi della

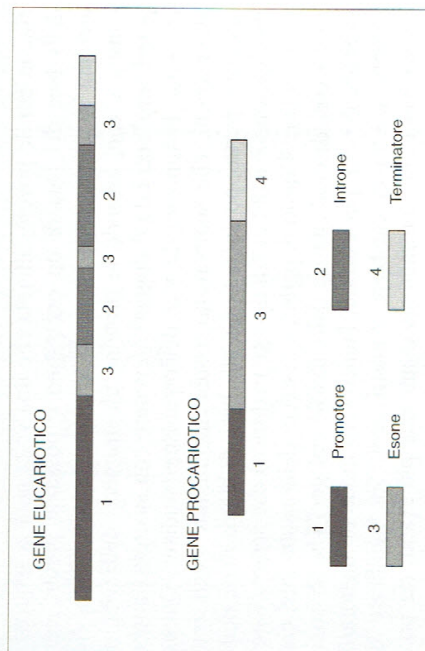


FIG. 8. Schema di geni procarioti ed eucarioti.

Nota: In alto vediamo un gene di eucariote costituito: a) dal promotore (1) che è un frammento di Dna che «dice» al gene quanto, quando e in che parte dell'organismo deve funzionare; b) da esoni (che vengono tradotti, 3) e introni (2) che vengono eliminati; c) da una porzione finale, in basso un gene procariotico. In questo caso la porzione finale viene chiamata terminatore (4).

Fonte: M. Buiatti, *Lo stato vivente della materia*, Torino, Utet, 2000, p. 21.

proteina corrispondente. Alcune zone di essa (gli *introni*), infatti, vengono tagliate fuori dalla sequenza e le restanti (gli *esoni*) vengono riattaccate l'una all'altra per formare quello che viene detto un *Rna messaggero maturo*. Questo fatto non contrasterebbe con il dogma centrale se gli esoni fossero poi attaccati uno all'altro sempre nello stesso ordine, ma le cose non stanno sempre così, per cui in diversi casi da un solo Rna messaggero possono derivare più proteine finali, ognuna da un Rna messaggero maturo con un diverso ordine di esoni. Inoltre, dopo che la catena di aminoacidi è stata tradotta, può ancora essere modificata e anche in modo profondo. Basti dire che molto spesso una proteina per funzionare deve essere formata

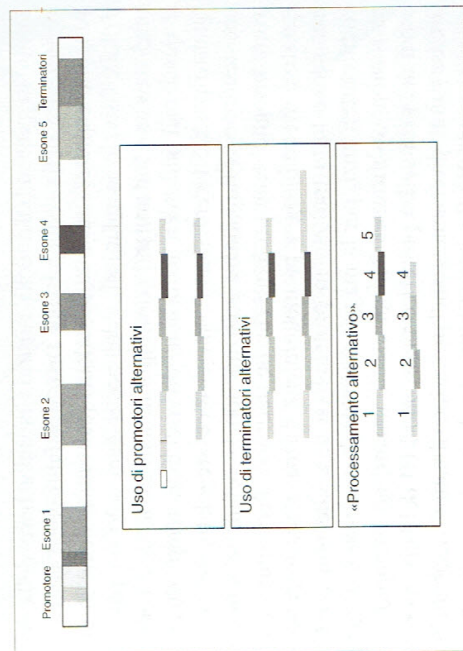


FIG. 9. Le fonti di ambiguità nella «lettura» dei geni di procarioti ed eucarioti.

Nota: Esempi di come una stessa sequenza di Dna (uno stesso gene) può essere «letta» in modi diversi dando origine a diverse proteine. Sia nei batteri e virus che negli organismi più complessi la lettura può iniziare in punti diversi e terminare prima o dopo. Inoltre, ma solo in piante ed animali, i diversi pezzi del Dna (gli esoni della figura precedente) possono essere messi in ordine diverso, come risulta dalle diverse disposizioni dei numeri che indicano gli esoni in basso in questa figura.

Fonte: B. Lewin, *Genes*, VI, New York, Oxford University Press, 1997, p. 673.

da complessi di più di una catena di aminoacidi (catena polipeptidica) derivanti da più di un gene. Questo significa che i prodotti di singoli geni possono assemblarsi in modi diversi dando origine a proteine complete aventi funzioni diverse. Si calcola che i nostri geni, che sono 25-30mila, siano sufficienti per oltre settecentomila proteine. Ad esempio l'informazione per oltre 2.000 diverse neurexine, proteine che collegano i neuroni del nostro cervello, è contenuta in soli tre geni.

L'altro elemento di enorme rilevanza, che riduce ancora il

livello di prevedibilità della nostra vita sulla base della sola conoscenza della sequenza del Dna, è il fatto che i geni non vengono espressi (trascritti e tradotti) mai tutti insieme in una cellula. Si calcola infatti che dei nostri geni solo un paio di migliaia siano funzionanti contemporaneamente in ogni cellula e quasi mai gli stessi in cellule diverse e in tempi diversi. Questo perché i geni sono, come si dice, «regolati», nel senso che tendono a funzionare solo quando la cellula «ritiene» di avere bisogno delle proteine che ne derivano. Per capire come questo avviene bisogna premettere che il Dna di un organismo non viene tutto tradotto in proteine (si dice che non è tutto codificante); anzi, per la maggioranza degli eucarioti è in gran parte non codificante. Per gli esseri umani, ad esempio, gli esoni dei geni veri e propri costituiscono l'1% del Dna, mentre le cose vanno diversamente nei procarioti (il batterio *escherichia coli* ha per l'80% Dna codificante, anche se ha, in assoluto, meno di un millesimo del nostro Dna). Una parte consistente del Dna che non codifica è situata «a monte» dei geni. Questo è importantissimo, perché per far sì che la sequenza a valle sia espressa, il Dna che costituisce il *promotore* (fig. 8) deve «avvolgersi» in modo che l'enzima che esegue la trascrizione del Dna in Rna vi si possa attaccare iniziando a svolgerlo. Perché ciò avvenga, è necessario che una serie di altre proteine si attacchino, e nel modo giusto, sul promotore. Queste proteine, dette *fattori di trascrizione*, sono di fatto «segnali» che vengono dall'interno della cellula, ma anche in risposta all'ambiente esterno. Si tratta di segnali che riconoscono solo il Dna che ha le sequenze giuste e che essi devono attivare. Ciò significa che, ad esempio, se in una cellula è carente una particolare sostanza, verranno sintetizzati i fattori di trascrizione specifici per i geni che permettono la produzione degli enzimi per questa sostanza. I geni in questione saranno quindi attivati e resteranno tali fino a quando la concentrazione della sostanza non avrà raggiunto la quantità giusta. Dopodiché i fattori di trascrizione non saranno più prodotti e si cesserà la loro sintesi, per riprenderla

di nuovo solo in caso di bisogno. È attraverso questo tipo di processi che la rete metabolica di cui abbiamo precedentemente parlato viene mantenuta in un equilibrio dinamico che deve essere «concertato» nel senso che a nessun gene «è permesso» di diventare improvvisamente più attivo se contemporaneamente non cambiano anche i livelli di attività di altri. Qualcosa di molto simile succede anche se la catena dei segnali viene attivata dall'esterno con il meccanismo che abbiamo descritto. In questo modo geni diversi verranno espressi in momenti diversi, in cellule diversamente situate nell'organismo (se questo è multicellulare) e saranno anche modulati quantitativamente a seconda delle necessità.

È da tutta questa intricata rete di fenomeni che derivano la composizione e la struttura complessiva delle cellule e degli organismi, composizione e struttura che sono quindi variabili anche per organismi dotati degli stessi geni a seconda delle condizioni in cui vivono e del momento in cui li osserviamo. In altre parole, il *fenotipo* di un individuo (quello, appunto, che l'individuo appare ed è) non è uno solo, determinato alla nascita dai geni di cui è dotato (il *genotipo*), ma si potrebbe dire che sia il risultato di una «storia» di fenotipi variabili col tempo. L'individualità materiale di un organismo quindi deriva dalla sua storia, che naturalmente si realizza e si sviluppa nell'ambito delle strutture rese possibili dal genotipo. Per chiarire meglio questo punto diciamo che un essere umano ha un suo corredo genetico sulla base del quale può avere fenotipi anche molto diversi l'uno dall'altro a seconda della sua storia, ma non potrà mai avere ad esempio le zanne di elefante perché gli mancano i geni adatti.

Lo sviluppo di un organismo complesso come il nostro segue nel tempo uno dei moltissimi percorsi che sono resi possibili per la specie a cui appartiene. Questo perché il percorso individuale non è determinato alla nascita in modo preciso, anche se attraverso comunque tappe successive dello sviluppo che sono relativamente costanti e derivano dalla successiva

entra in attività di una serie di geni, ognuno dei quali è attivato da quello precedente. Per fare un esempio, nel moscerino dell'aceto (la *drosophila*), caro ai genetisti, come del resto in gran parte degli animali, l'uovo fecondato (lo *zigote*) è posizionato nell'apparato riproduttivo femminile, vicino a particolari cellule in cui sono attivi geni che determinano la sintesi delle proteine necessarie all'inizio del processo di sviluppo del nuovo organismo. Proteine «maternali» diverse entrano nell'uovo dai due poli determinando così ambienti diversi a cui sono esposte le cellule. Partono così cascate differenziate di attivazioni successive che portano, alla fine del processo, alla formazione delle diverse parti del corpo ognuna al suo posto lungo l'asse dello sviluppo embrionale. Sono quindi sempre i prodotti dei geni attivati che determinano l'attivazione di altri geni, procedendo così in modo automatico alla formazione degli organi. Gli organi degli organismi di una specie saranno quindi sempre gli stessi e saranno posizionati in modo analogo gli uni rispetto agli altri. Tuttavia le loro dimensioni relative e le quantità relative delle sostanze che li compongono potranno variare durante tutta la storia della vita dell'organismo a seconda dei segnali interni ed esterni che giungeranno ai promotori. Va ancora detto che alcuni geni sono più importanti di altri per il risultato finale: si tratta o dei geni che intervengono presto, la cui inibizione bloccherebbe la cascata di eventi necessari alla formazione dell'organismo, o di altri che sono capaci di influenzare contemporaneamente la trascrizione di molti pezzi (sequenze) di Dna. Esempio del primo gruppo sono i geni materni precedentemente menzionati; del secondo, quelli che negli animali e nelle piante portano alla sintesi degli ormoni, molecole che controllano contemporaneamente tutta una serie di attività metaboliche. Si può dire in questo senso che lo sviluppo ha delle regole di tipo gerarchico. È per questo che la modificazione di uno dei geni che stanno all'apice della piramide ha effetti molto più importanti di quanto lo sia quella di geni attivi in sequenze a effetto limitato. Questo deve essere tenuto presente

in particolare quando è l'uomo che effettua la modificazione dei geni per l'appunto con i metodi propri delle recenti biotecnologie.

Proviamo a questo punto a fare una sintesi di quello che si è detto chiarendo un po' meglio come è fatto il corredo ereditario (il genoma) di un organismo prendendo come esempio quello della nostra specie. Si è detto che possediamo circa 25-30.000 geni che costituiscono però solo l'1% del nostro Dna totale (3,3 miliardi di basi azotate). Tutti gli esseri umani hanno esattamente gli stessi geni, ma ne possiedono varianti diversi. Ad esempio negli individui che hanno gli occhi neri funziona bene un gene per il pigmento che è presente anche in chi ha gli occhi azzurri, verdi e negli albin, anche se in questi individui il gene in questione non funziona o fa produrre alle cellule dell'occhio pigmenti diversi. Le diverse forme di un gene si chiamano *alleli*. La compresenza nei corredi genetici di una stessa specie di numerose forme diverse degli stessi geni deriva dal fatto che il Dna muta continuamente. Il cambiamento avviene perché le quattro basi azotate si possono sostituire l'una con l'altra nello stesso gene, possono essere tolte o aggiunte e pezzi interi di Dna si possono spostare spontaneamente da un punto all'altro dei cromosomi. Nella terminologia genetica corrente la forma allelica più frequente in una popolazione viene detta *di tipo selvatico*, mentre le altre vengono indicate con il termine *mutante*. Un mutante quindi non ha di per sé stesso niente di strano né tanto meno di pericoloso, perché è soltanto un individuo che presenta un suo gene in una forma relativamente meno frequente di un'altra in una particolare popolazione. Ad esempio, in Italia una persona con gli occhi azzurri è un mutante, mentre in Svezia sarà un mutante un uomo o una donna con gli occhi neri. Ognuno di noi ha due copie di ogni gene: quando le copie sono uguali, l'individuo si dirà *omozigote*, quando le copie sono diverse si dice *eterozigote*. Molto spesso nel caso dell'eterozigote uno dei due alleli prevarrà sull'altro (l'allele per gli occhi neri prevale ad esempio su quello per gli

occhi azzurri), in molti casi semplicemente perché è in grado di esprimersi di più. In questo caso l'allele espresso verrà detto *dominante* e quello non espresso *recessivo*. Dei trentamila geni che ogni individuo possiede una parte quindi saranno eterozigoti, un'altra omozigoti e di quelli eterozigoti si «vedrà» soltanto l'allele dominante. Di fatto quindi *tutti* noi siamo mutanti almeno per uno dei trentamila geni e nessuno è interamente di tipo selvatico. Le ragioni di questo, come vedremo, sono probabilistiche, ma anche dovute al fatto che essere eterozigoti è di fatto necessario per vivere. Quando ci riproduciamo lo facciamo attraverso l'unione di due cellule dette *gameti*, una del maschio (lo *spermio*) e una della femmina (l'*ovulo*). In ogni gamete è presente solo una delle due copie di ogni gene che possiedono i genitori del prodotto dell'unione dei gameti (lo zigote che si dividerà dando origine a un embrione e poi a un individuo figlio). Sia maschi che femmine producono molti gameti e in ognuno ci sarà un assortimento degli alleli che erano nel genotipo di origine.

Per fare un esempio, se chiamiamo quattro geni con le lettere *A*, *B*, *C*, *D* e indichiamo gli alleli dominanti con le maiuscole e i recessivi con le minuscole, possiamo ipotizzare che una femmina possa avere un genotipo *Aa*, *Bb*, *Cc*, *dd*. In questo caso i gameti possibili saranno *ABcd*, *aBCd*, *AbCd*, *abCd*. Se il maschio con cui questa femmina si unisce ha una composizione *AA*, *bb*, *Cc*, *DD* i suoi gameti saranno *ABCD* o *AbCd*. Ognuno di questi si unirà con uno di quelli materni. Il figlio che deriva dall'unione porterà una delle combinazioni possibili fra i quattro tipi di gameti materni e i due paterni. In questo caso naturalmente le combinazioni possibili erano poche, perché abbiamo lavorato solo su quattro geni, ma nella realtà le cose sono molto diverse, dato che abbiamo ben trentamila geni. È ovvio quindi che i nostri figli, per quanti ne possiamo fare, derivano ognuno da una combinazione genetica spesso profondamente diversa. Fanno eccezione naturalmente i gemelli cosiddetti monocoriali, che in realtà derivano tutti dallo stesso

zigote e cioè dallo stesso atto di unione fra due gameti, uno maschile e uno femminile. I gemelli di questo tipo sono a tutti gli effetti *cloni*. Questo termine suscita oggi paure del tutto incomprensibili dal punto di vista genetico, se si pensa che i gemelli sono esseri umani come gli altri e che moltissime piante che noi mangiamo da sempre (le patate ad esempio) si riproducono spontaneamente per moltiplicazione di cellule derivate tutte da una originaria e sono quindi cloni costituiti non da due, ma probabilmente da milioni di individui.

Naturalmente, anche a parità di genotipo, i fenotipi possono essere diversi perché, come si è detto, la storia di vita interferisce spesso pesantemente con la determinazione dei fenotipi da parte dei geni. Per fare un esempio banale l'unione di due gameti provenienti da due giganti non daranno un figlio particolarmente grande in condizioni di carenza di cibo, mentre due genitori piccoli possono avere figli anche molto più grandi di loro, se il nutrimento disponibile per questi è maggiore e migliore di quello che poteva avere la generazione precedente.

Bastardo è bello

Il termine *Bastard* in tedesco significa letteralmente «prodotto di incrocio». È un bastardo quindi chi è eterozigote e lo è tanto di più quanto più numerosi sono i geni di cui possiede due copie diverse. In particolare negli animali, ma anche in numerose specie vegetali è dimostrato che essere come si dice «altamente eterozigoti» è un fatto in sé molto positivo. La prova di questo ci viene dal lavoro di chi già negli anni '40 del Novecento selezionava animali e piante per migliorarne la produttività. La selezione, come vedremo meglio più avanti, veniva effettuata scegliendo per la riproduzione gli animali e le piante più produttivi di ogni generazione, nell'intento di creare le cosiddette *linee pure* per tutti gli alleli positivi per la produttività (per linea pura si intendeva una linea tanto omozigote da

mantenere caratteristiche inalterate di generazione in generazione). Negli Stati Uniti, una delle piante più importanti era il mais (il nostro granturco), una serie di tecnici erano quindi impegnati nella selezione di varietà fortemente redditizie. Il mais è una pianta come si dice *a fecondazione incrociata*, perché ogni individuo è capace di produrre sia polline (il corrispondente dello spermio nelle piante) che ovuli, ma in due tipi di fiori diversi, uno dei quali (la infiorescenza femminile in cima alla pianta, mentre l'altro (la infiorescenza maschile) è che noi chiamiamo pannocchia) è alla ascella delle foglie. Succede così che il polline prodotto da una pianta cade anche sulla propria infiorescenza femminile, ma soprattutto viene disperso dal vento e feconda le piante vicine. Se si vuole però il mais può essere obbligato ad autofecondarsi semplicemente trattando con il polline di una pianta le sue infiorescenze e coprendole poi con un sacchetto, in modo da evitare che del polline esterno vi cada sopra. Facendo così si aumenta la probabilità di ottenere rapidamente piante altamente omozigoti, scegliendo poi fra queste le migliori dal punto di vista produttivo. Questo è quanto fecero i nostri miglioratori americani, i quali però ottennero l'effetto opposto a quello voluto. Mentre infatti nelle prime due o tre generazioni di selezione le piante erano un po' migliorate, ognuna delle generazioni successive produceva di meno e si riduceva di taglia. Gli esperimenti stavano per essere abbandonati e con essi le linee fino ad allora ottenute, quando ci si accorse che incrociando queste l'una con l'altra si ottenevano individui molto più vigorosi e produttivi dei genitori. Cosa era successo? Semplicemente con la selezione si erano create linee altamente omozigoti, ma ognuna per alleli diversi degli stessi geni. Incrociandole si ottenevano quindi piante fortemente eterozigoti e con capacità di sviluppo molto maggiori. Gli esperimenti furono poi ripetuti da altri sui polli con lo stesso risultato, tanto è vero che oggi gran parte degli animali allevati per consumo alimentare sono il prodotto di un incrocio e questo accade anche per diverse piante fra cui,

appunto, il mais. Il fatto che gli ibridi abbiano un maggior vigore è detto *eterosi*, proprio perché è in relazione con la eterozigosi, il cui effetto positivo è dovuto al fatto che se due alleli sono presenti e uno è svantaggioso ma recessivo, l'altro lo maschera annullandone l'effetto sul fenotipo. Questo in genere accade perché nell'eterozigote l'organismo dispone per così dire di due «strade» invece di una, il che gli conferisce una maggiore capacità di controllo delle diverse situazioni in cui si può trovare. Come ha dimostrato Michael Lerner nel 1954 gli ibridi sono generalmente meno influenzati dai cambiamenti ambientali e sono quindi più stabili. Negli esseri viventi infatti la plasticità, cioè la capacità di cambiare, è il fattore principale nel determinare la stabilità di fronte alle variazioni del contesto ambientale e la capacità di rispondere in modo adeguato. Gli esseri viventi, cioè, hanno bisogno di poter cambiare per restare stabili e mantenere il più possibile intatta la rete di interazioni che è necessaria al mantenimento della loro vita. Oltre alla eterosi ci sono altri meccanismi fissati durante l'evoluzione che fanno sì che vi sia stabilità attraverso delle forme di cambiamento. Si sa per esempio che in alcuni geni importanti, e in particolare nelle zone di Dna che li regolano, si sono fissate sequenze che mutano con grande frequenza, in modo da permettere con rapidità l'adattamento della quantità di espressione alle esigenze che via via si presentano nell'organismo. Questo fa sì che molte vie metaboliche importanti abbiano delle alternative, per cui se una viene interrotta entra in funzione l'altra. In molti casi esistono numerose copie dello stesso gene, che rendono possibile il mantenimento della funzione anche in presenza di un danno non riparabile in una o più di esse. Questo è vero anche a livello di popolazioni e di specie, perché è noto che una delle possibili cause di estinzione è la alta omozigosi derivante da una bassa quota di variabilità genetica. È la variabilità genetica infatti che fa sì che lo spettro delle possibilità di adattamento al variare dell'ambiente sia maggiore.

2. Il miglioramento genetico

Gli inizi

Da oltre diecimila anni gli esseri umani si sono accorti che è possibile selezionare specie selvatiche di microrganismi, piante e animali in modo da renderle più facilmente utilizzabili sia per la produzione di cibo, sia per altri fini. Il processo di adattamento in questione viene detto *domesticazione* e comporta una serie di pratiche che vanno sotto il nome generico di *miglioramento genetico*. Il principio su cui si basano è essenzialmente quello di fare riprodurre a ogni generazione, fra tutti gli organismi a nostra disposizione, quelli che si ritengono più adatti ai nostri fini. In altre parole si utilizza la variabilità genetica già esistente per aumentare il numero di individui con caratteristiche utili e diminuire quello degli organismi meno interessanti dal punto di vista dei nostri bisogni. Facendo così, si selezionano razze e varietà omogenee al loro interno e diverse fra di loro, in quanto ognuna è adattata per una funzione diversa. Così è successo che dal processo di domesticazione del cane, che, per quanto se ne sa, è stato il primo, sono derivate razze estremamente diverse utilizzate a fini altrettanto diversi (caccia, guardia, controllo di altri animali nella pastorizia, ecc.). Lo stesso è avvenuto per i bovini a partire dall'8000 a.C., per la capra dal 7000, per il cavallo dal 5000. Per quanto riguarda le piante, si hanno dati sicuri a partire da circa 5.000 anni fa. Nei primi millenni naturalmente i metodi usati per il miglioramento

erano relativamente rozzi. Ad esempio nel I secolo d.C. Columella scriveva nel *De rustica*: «Ma se il raccolto è eccezionale i semi del grano devono essere agitati in un contenitore e quelli che vanno sul fondo devono essere usati per la riproduzione». Plinio il Vecchio (23-79 d.C.) conferma questo concetto nella *Naturalis historia*: «I primi semi che cadono sul pavimento dopo la battitura devono essere conservati per la semina successiva perché sono i più pesanti». Contemporaneamente alla selezione di animali e piante veniva condotta, anche se in modo non consapevole, anche quella dei microrganismi, in particolare nelle fermentazioni. Ad esempio, nel caso dei vini si sceglievano quelli migliori e con essi automaticamente anche i microrganismi coinvolti nella fermentazione. Metodi più scientifici furono adottati soltanto a cavallo tra il 1800 e il 1900, con la riscoperta delle cosiddette *leggi di Mendel* e cioè quando fu fondata la genetica (il nome è di Bateson e fu adottato nel 1906). Agli inizi del Novecento tuttavia il contributo di questa nuova disciplina scientifica era ancora molto limitato, perché aveva solo chiarito il fatto che i caratteri derivavano da elementi ereditari (i geni) le cui varianti (gli alleli) si distribuiscono a caso di generazione in generazione. Certo, il principio della selezione ne usciva rafforzato perché, molto semplicemente, se i caratteri sono determinati in modo preciso dai geni, come si pensava allora, selezionando gli individui con i caratteri migliori si selezionano automaticamente anche i geni o meglio gli alleli migliori e si dovrebbe così arrivare rapidamente a ottenere individui che hanno tutti gli alleli allo stato omozigote. Ecco perché per un periodo abbastanza lungo si continuò a puntare all'ottenimento di linee pure per una serie di caratteristiche ottimali, come la produttività, la qualità, la resistenza a stress, ecc., ove con questo termine si intendevano appunto le linee che restavano identiche di generazione in generazione, essendo ogni gene presente con due copie, tutte e due nello stato allelico ottimale. Da allora il miglioramento genetico ha fatto grandi progressi e ha usato una serie di tecniche che si sono

basate sullo sfruttamento dei metodi naturali di riproduzione degli organismi prima dell'avvento dell'ingegneria genetica, e quindi delle cosiddette biotecnologie avanzate. Vediamo allora quali sono state e quali sono tuttora le tecniche tradizionali per poterle poi confrontare con quelle derivate dalla moderna biologia molecolare.

La selezione di animali e piante

La genetica dei caratteri quantitativi. Già prima della riscoperta delle leggi di Mendel, i selezionatori di animali e piante avevano notato che i caratteri da migliorare per la produzione sono per lo più quelli relativi alla quantità (produzione, quantità di particolari sostanze, intensità diverse di colore, capacità maggiore di adattamento a stress, ecc.), piuttosto che quelli relativi alla qualità. Detto in altre parole, migliorare significherebbe andare «verso il più o il meno» di un certo carattere invece che scegliere forme alternative. Tanto è vero che prima di Mendel quelli che avevano cercato di capire come funzionano i meccanismi ereditari dei caratteri erano, più che dei biologi, degli statistici. In particolare la grande scuola di Sir Francis Galton aveva osservato che se misuriamo ad esempio l'altezza degli individui di una popolazione (gli italiani) e rappresentiamo i risultati con un semplice diagramma (fig. 10) in cui mettiamo sull'asse orizzontale (le ascisse) i valori di questo carattere e su quello verticale (le ordinate) i numeri di individui che hanno i diversi valori otteniamo una curva continua e simmetrica che va sotto il nome di gaussiana. Questo significa che non ci sono solo due categorie di individui (quelli alti e quelli bassi), ma che i valori dell'altezza sono variabili in modo continuo fra individuo e individuo. D'altra parte, è abbastanza evidente a chiunque che chi è alto lo è perché ha genitori alti, ma anche perché ha mangiato tanto e bene durante la sua vita e in particolare durante lo sviluppo.

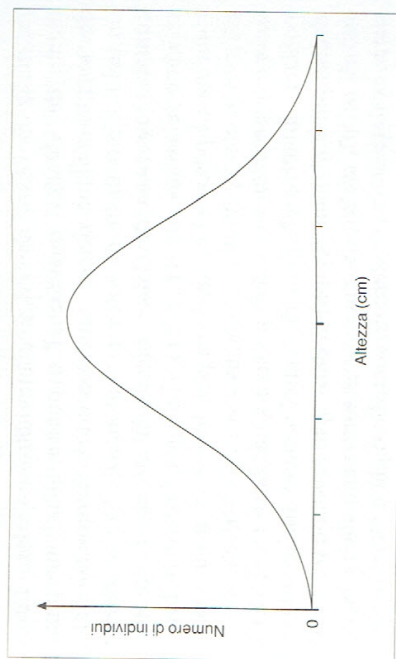


Fig. 10. Un esempio di distribuzione gaussiana dell'altezza su un campione di individui.

Fonte: Nostra rielaborazione.

Questo concetto è in netta contrapposizione con la visione mendeliana che invece induceva a pensare che la corrispondenza fra i geni e il fenotipo fosse assolutamente precisa e che i caratteri fossero presenti in forme alternative determinate appunto dagli alleli. Le conseguenze applicative di questo sono importanti, perché se avesse avuto ragione Galton, quando si sceglie di far riprodurre una mucca che produce molto latte, dato che non sappiamo se la quantità di latte che abbiamo misurato sia determinata dagli alleli presenti nella mucca o dalla sua storia di vita, non potremo neanche prevedere quanto della produzione sia ereditabile e quindi trasmissibile ai figli e alle figlie. Proprio per queste considerazioni il dissidio fra la scuola inglese (di Galton) e quella mendeliana, allora maggioritaria nel mondo, fu accessissimo e colorito anche da un vivace scambio di insulti come usavano fare gli scienziati dell'epoca, fino a quando, alla fine del primo decennio del Novecento due scienziati svedesi (W. Johansson e H. Nilsson-Ehle) non dimostrarono

no che le due teorie non erano contraddittorie tra loro. L'andamento dei caratteri quantitativi si poteva infatti interpretare anche in termini mendeliani, introducendo nella teoria di Galton un paio di modifiche di notevole importanza. La distribuzione continua osservata da Galton poteva infatti essere riprodotta fedelmente assumendo da un lato, che i geni che controllano il carattere (il peso nel nostro esempio) fossero non uno, ma un certo numero a effetto quantitativo e dall'altro, che la loro azione fosse influenzata dall'ambiente e dalla storia di vita. Se poniamo infatti che i geni di controllo siano anche solo una decina presenti come sempre in due copie ciascuno ($a1$, $a2$, $a3$, $a4$, $a5$, $a6$, $a7$, $a8$, $a9$, $a10$) avremo in tutto venti alleli e ognuno darà al valore di un carattere un contributo più o meno positivo. Poniamo ad esempio che i contributi possano essere di +1 o +3. Se tutti e venti gli alleli (10 $\times$ 2) avranno il valore massimo, si raggiungerà +60, se un allele ha il valore più basso +58, se due alleli hanno il valore più basso +56 e quando tutti assumeranno il valore inferiore +20. Se si tiene poi conto che ogni combinazione, a causa degli effetti ambientali, non dà solo un valore, ma ne può dare diversi a seconda delle condizioni in cui si trova l'individuo che analizziamo, raggiungeremo facilmente una distribuzione dei dati di frequenza dei valori molto simile a quella gaussiana osservata da Galton. Quando questa ipotesi fu unanimemente accettata, si pose naturalmente il problema fondamentale della valutazione dell'impatto che rispettivamente il genotipo e l'ambiente hanno sui caratteri da selezionare. Infatti sapere questo era essenziale per stabilire con quale probabilità il fatto di far riprodurre gli individui che presentano i valori più alti di un certo carattere significava effettivamente aumentare di generazione in generazione gli alleli positivi. Furono così sviluppati metodi statistici specifici che permettevano di calcolare un parametro detto *ereditabilità*, con il quale si misura appunto l'impatto relativo dei geni sulla variabilità di una popolazione per un determinato carattere. Se il valore ottenuto era alto, e quindi l'effetto dell'ambiente sul carattere

basso, conveniva andare avanti con il lavoro di selezione; altrimenti era meglio cercare di migliorare la produzione modificando le tecniche di coltura delle piante e di allevamento degli animali.

Un altro limite all'efficacia della selezione per caratteri quantitativi era dato dal fatto che in certi casi selezionare in modo positivo e relativamente a un solo carattere significava peggiorare le caratteristiche di un altro. Questo è dovuto all'interdipendenza dei geni, sia perché geni diversi che stanno sullo stesso cromosoma tendono a restare insieme (a essere *concatenati*), sia perché tutti i geni sono collegati fra di loro attraverso le reti metaboliche in un equilibrio anche di tipo quantitativo che è difficile modificare senza danneggiare l'organismo. Anche in questo caso i genetisti quantitativi trovarono il modo di prevedere eventuali correlazioni negative fra caratteri (si dice che si ha una correlazione negativa quando aumentando i valori di un carattere quelli dell'altro diminuiscono). La statistica utilizzata a questo proposito permetteva solo di predire le possibili difficoltà della selezione, ma naturalmente il dato statistico non dava alcun suggerimento su come cambiare l'equilibrio fra i geni senza causare il fallimento complessivo della operazione dovuto alla modificazione eccessiva all'interno di un equilibrio che è venuto a costituirsi durante l'evoluzione.

L'affinamento delle tecniche matematico-statistiche giunse fino alla previsione numerica di quanto si potevano effettivamente migliorare i caratteri e permise di vedere quali erano i metodi migliori per utilizzare la variabilità genetica esistente nelle specie allevate. Di fatto, la pratica più logica era ed è tuttora quella dell'incrocio, seguita dalla scelta dei migliori prodotti. Infatti, come è stato spiegato nel primo capitolo, l'incrocio permette di «rimescolare» le caratteristiche ereditarie di ciascuno dei due partner nella formazione dei gameti e di unire poi a caso i risultati del rimescolamento nei prodotti della fecondazione. Ne derivano delle progenie molto variabili al loro interno fra cui si può cominciare a scegliere i migliori.

L'incrocio quindi si tende a fare fra piante o animali che abbiano caratteristiche utili complementari (per esempio una pianta fortemente produttiva e un'altra meno produttiva ma magari con una caratteristica qualitativa migliore), per poi scegliere gli individui che le posseggano entrambe. Quando poi una varietà è buona per molte caratteristiche e l'altra solo per una, si usa la pratica cosiddetta del *reincrocio*, che consiste nell'incrociare le due linee una prima volta, selezionare i migliori individui nella progenie, incrociare questi di nuovo con il genitore migliore, ripetere l'operazione molte volte, giungendo a mantenere tutti i caratteri di questo insieme aggiungendovi l'unico che gli mancava e che è derivato dall'altra linea.

La genetica di caratteri quantitativi ha aiutato anche a sfruttare meglio il fenomeno della eterosi, che si verifica quando gli individui sono altamente eterozigoti. Per ottenere questo risultato si selezionano molte linee, ognuna delle quali è il più omozigote possibile per una caratteristica ritenuta utile. Poi le linee si incrociano a due a due e a volte i prodotti si incrociano ancora fra di loro per aumentare ulteriormente il numero di caratteri positivi messi insieme e accrescere contemporaneamente il livello di eterozigosi che è positivo di per sé. I prodotti ottenuti si mettono quindi in commercio per essere seminati. La genetica di caratteri quantitativi ha permesso di predire, con metodi statistici raffinati, il risultato degli incroci a partire dallo studio delle caratteristiche dei genitori diminuendo così il rischio di insuccesso e quindi il tempo e le spese necessarie per la selezione. I prodotti di questo sistema di miglioramento per eterosi sono i cosiddetti *ibridi*, che non sono tuttavia il derivato di un incrocio fra specie diverse, ma fra linee diverse della stessa specie, normalmente interfeconde. L'ibridazione viene quindi condotta senza utilizzare accorgimenti particolari, ma semplicemente fecondando con il polline di una linea gli ovuli dell'altra o, nel caso degli animali, favorendo l'unione di maschi e femmine di razze diverse. In altre parole, in questo caso l'incrocio è del tutto naturale, solo che i partner vengono scelti

dal miglioratore genetico (né più né meno come si usa ancora fare in molte società umane, quando i partner di un matrimonio vengono concordati dai genitori degli sposi).

Tutti questi procedimenti – e ve ne sono altri che qui non è il caso di discutere –, hanno permesso di migliorare enormemente la produzione di moltissime piante necessarie per la alimentazione e anche degli animali e dei loro prodotti, anche se il lavoro è molto lento e i progressi si ottengono solo dopo un certo numero di generazioni. Si calcola che una nuova varietà di pianta da mettere in commercio non richieda meno di quindici anni per essere resa veramente utilizzabile e che la produzione di un ibrido di maiali altamente produttivo richieda più o meno lo stesso tempo. La cosa è naturalmente più rapida con i polli, perché il loro tempo di generazione è inferiore.

In sintesi, i metodi di miglioramento delle caratteristiche ereditarie di animali e piante che si basano sulle conoscenze della genetica dei caratteri quantitativi non hanno fatto altro che rendere più efficiente quanto si faceva precedentemente, aumentando la capacità di predire i risultati sulla base della conoscenza della struttura genetica di partenza. Si tratta però essenzialmente di una capacità di predizione che non deriva da modifiche nei processi riproduttivi di base che restano gli stessi che si sono affermati con l'evoluzione naturale. Si potrebbe anche dire che attraverso la genetica dei caratteri quantitativi si è appreso che il cambiamento non può essere fatto a caso, ma deve tenere conto della situazione preesistente, delle interazioni fra geni e caratteri, dell'effetto anche potentemente modificatore dell'ambiente, dell'equilibrio armonico raggiunto dalle specie che utilizziamo in agricoltura durante la loro evoluzione che è guidata anche dall'uomo.

L'incrocio fra specie diverse affini. Questa pratica è attuabile solo nel caso delle piante e si basa sull'incrocio fra specie diverse, ma capaci di fecondarsi fra di loro. Anche nel caso degli animali si possono, raramente, ottenere figli da individui

appartenenti a specie diverse (ad esempio i muli e i bardotti sono derivati da incroci fra cavalli e asini) ma questi inevitabilmente sono sterili. Nelle piante invece durante tutta l'evoluzione specie diverse, unendosi spontaneamente, hanno dato origine a specie nuove. Per fare qualche esempio, il grano che usiamo per fare la pasta è una specie derivata da altre due, quello per il pane addirittura da tre. Il tabacco è il risultato della fecondazione fra due specie, la patata da due o più di due. Il granturco stesso (il mais) è derivato anch'esso da un incrocio seguito da una serie di reincroci. Negli anni '20 del Novecento la scoperta di questi processi naturali ha suggerito la possibilità di favorire altri analoghi cercando così di creare nuove specie, seppure con metodi naturali, con nuove caratteristiche produttive. La prima specie prodotta fu un incrocio fra il cavolo e il ravanello; a questo seguirono altri tentativi, tanto che Franklin Delano Roosevelt, in un famoso discorso dei primi anni '40 del Novecento, affermò che il problema della fame sarebbe stato rapidamente risolto perché si era scoperto come produrre nuove specie vegetali le cui caratteristiche produttive erano molto migliorate. Questa affermazione, in verità, è ricorrente, perché posizioni simili furono espresse in seguito per i metodi di induzione di mutazioni e per quelli di coltura in vitro di cellule vegetali e piante e ancora oggi si pensa in modo analogo proprio a proposito delle biotecnologie avanzate basate sulla ingegneria genetica di cui parleremo in seguito. Bisogna dire, e lo documenteremo, che fino a ora le speranze non si sono avverate, anche se ogni nuovo metodo di miglioramento ha senz'altro aperto ulteriori possibilità di progresso. Sta di fatto che il primo serio tentativo di produrre una nuova specie utile mediante la ibridazione fra specie diverse, merito dello svedese Arne Muntzing, fu lanciato negli anni '20 incrociando il grano con la segale per dare al primo la resistenza al freddo della seconda, ma il prodotto che ne derivò, il cosiddetto *triticale*, fu pronto per essere usato solo negli anni '60. La ragione di questo fu che l'unione di due specie diverse, anche se affini, aveva

provocato una profonda modificazione del metabolismo per cui le prime piante di triticale producevano poco. Ci vollero quindi molti anni di selezione per migliorare le caratteristiche del nuovo ibrido e renderlo utilizzabile per fare il pane e produrre il foraggio per gli animali. Ora ci sono in commercio da molti anni alcuni altri ibridi, in particolare di fruttiferi, ma senza dubbio la produzione di nuove specie non ha eliminato la fame nel mondo, né cambiato radicalmente l'agricoltura. Risultati migliori sono stati invece ottenuti utilizzando il metodo del reincrocio di cui si è parlato prima a proposito degli ibridi fra specie diverse. L'esempio probabilmente più importante di questa pratica è stato ed è tuttora quello della introduzione in specie coltivate della capacità di resistere alle malattie presente in molte specie selvatiche affini. Per meglio comprendere l'importanza di questo obiettivo bisogna premettere che per molti anni (fino agli anni '80 almeno) l'agricoltura, in particolare dei paesi industrializzati, ha puntato a ottenere una maggiore quantità di prodotto sopprimendo alle necessità delle piante e degli animali di difendersi dalle malattie con l'uso della chimica e della meccanizzazione. Per questo le capacità naturali di resistere agli stress ambientali si sono in parte perdute, proprio per l'uso di sostanze antibatteriche, antifungine e insetticidi, mentre le necessità di nutrizione dei vegetali e degli animali venivano coperte con l'uso di integrativi, di fertilizzanti, di additivi, ecc. Nonostante questa tendenza fosse generale, il pericolo derivante dal basso livello di resistenze fu tuttavia compreso abbastanza presto e i miglioratori genetici iniziarono una lunga opera di ricerca dei geni che determinano la resistenza alle malattie in piante selvatiche affini a quelle coltivate. In particolare, il pomodoro coltivato ha in natura un grande numero di specie vicine che posseggono molte caratteristiche che determinano la resistenza a malattie, in particolare ai funghi patogeni. Per questo sono stati fatti numerosi incroci interspecifici e poi i prodotti sono stati reincrociati con le varietà di pomodoro coltivato fino a quando si sono ottenute piante perfettamente

uguali a queste, ma con i geni per la resistenza alle malattie. Anche in questo caso il lavoro è stato lungo, pur se molto meno che in quello per il miglioramento del tritale: i risultati ottenuti comunque veramente ottimi. Naturalmente la cosa è stata resa più facile dal fatto che anche qui si trattava di incrociare specie si diverse, ma con una organizzazione genetica estremamente simile per cui è stato relativamente facile ricostituire l'equilibrio metabolico con il metodo del reincrocio.

Mutagenesi. Tutti i metodi di cui abbiamo parlato fino a ora si basano sulla scelta delle caratteristiche positive e quindi dei varianti positivi dei geni presenti nelle specie coltivate o in quelle affini. È ovvio quindi che, dato che solo alcuni di questi varianti (alleli) vengono scelti, gli altri si perdono. Alla fine si corre il pericolo di avere poche varietà tutte molto simili fra di loro, per cui se per qualche ragione economica o di altro tipo si volesse cambiare modello di agricoltura non lo si potrebbe fare proprio per mancanza della variabilità. Questo rende impossibile progredire in qualsiasi lavoro di selezione. È per questo che negli anni '60 si pensò di utilizzare tecniche che aumentassero artificialmente la variabilità genetica utilizzando le scoperte che si erano fatte prima e durante la seconda guerra mondiale. Si sapeva infatti da molto tempo che i geni cambiano (mutano) spontaneamente (già nel 1902, uno dei «riscopritori» delle leggi di Mendel, Hugo de Vries, aveva addirittura costruito una teoria evolutiva sulle mutazioni), e che la frequenza dei cambiamenti può essere aumentata trattando gli organismi con le radiazioni (raggi ultravioletti, raggi X, raggi gamma, ecc.) o con sostanze chimiche. Sia le une che le altre vennero indicate con il termine generico di *agenti mutageni* e si imparò a usarle in modo da non uccidere gli organismi trattati, ma da indurre una forte variabilità. Si vide così che queste tecniche, come del resto l'ibridazione interspecifica, non potevano essere usate sugli animali che morivano anche se sottoposti a dosi basse di mutageni, ma si potevano applicare alle piante, organismi mol-

to più resistenti dei primi ai cambiamenti nel patrimonio ereditario. In realtà le mutazioni non sono altro che il cambiamento di una o più basi azotate nel Dna che comportano, anche se non sempre, una modificazione parallela nella catena di amminoacidi (nella proteina) corrispondente (vedi cap. 1). Quindi un mutante spontaneo o indotto è un individuo che presenta un allele di un gene diverso da quelli che si trovavano prima nella popolazione. La funzione del gene ne viene quindi leggermente modificata e così cambia il fenotipo (l'aspetto, il corpo) dell'individuo. Va detto subito che la frequenza di mutazioni utili fra quelle indotte non è molto alta e che molti mutanti sono più deboli dei tipi selvatici da cui derivano, perché le mutazioni tendono più a ridurre o ad abolire il funzionamento del gene colpito che non a migliorarlo. Dagli esperimenti di mutagenesi non escono quindi mostri pericolosi, ma semmai organismi più deboli dei precedenti. Nonostante questo, alcune migliaia delle varietà di piante che ancora ora coltiviamo (sono molti milioni nel complesso) sono effettivamente derivate da esperimenti di mutagenesi. Questo anche perché in alcune specie vegetali può risultare utile coltivare piante che in natura sopravviverebbero male, come ad esempio individui nani di cui sia più facile la raccolta, piante da fiore o nuovi tipi di piante ornamentali. Più recentemente, alla mutagenesi artificiale è stata aggiunta un'altra tecnica per produrre mutazioni, che consiste nel coltivare cellule vegetali in provetta e da queste generare poi l'intera pianta. Gli individui così ottenuti mostrano una altissima frequenza di mutazione spontanea, con uno spettro di cambiamenti non molto diverso da quello derivante dalle mutazioni naturali. Va detto che in tutti questi casi, a differenza di quanto accade con le biotecnologie avanzate, non si introducono mai nuove funzioni, ma semmai si modificano quelle già fissate durante l'evoluzione.

Secondo quanto abbiamo detto nel primo capitolo in fondo anche i metodi per l'allevamento degli animali e delle piante possono essere classificati fra le biotecnologie, in quanto permettono di usare esseri viventi modificandoli per migliorare la produzione. Tuttavia, quanto si è discusso si riferisce essenzialmente all'agricoltura e non all'industria, ammesso naturalmente che sia facile fare una distinzione netta fra questi due settori produttivi. Vengono comunque classificate come industrie agricole quelle che usano i prodotti della terra come materia prima e li modificano poi in vario modo prima di commercializzarli anche mediante l'utilizzazione delle fermentazioni. Queste ultime consistono nell'utilizzazione di microrganismi capaci di trasformare materiali derivati dalle piante e dagli animali. Sono poi senza dubbio industrie tutte quelle che estraggono da microrganismi sostanze utili per la cura delle malattie (le industrie farmaceutiche).

Le industrie agricole sono molto antiche e molto numerose, anche perché i prodotti alimentari sono profondamente legati al contesto culturale e si sono quindi diversificati in dipendenza da questo. Ad esempio nell'area mediterranea è nata molto tempo fa (Columella e altri hanno scritto trattati molto complessi sulla materia) la pratica della vinificazione in cui i lieviti vengono usati per la trasformazione di zuccheri in alcol e la contemporanea modificazione del succo (il mosto) in vino. Questa comporta una serie molto complessa di reazioni chimiche che portano alla produzione delle molecole responsabili del gusto e dei profumi dei vini, fra le quali ve ne sono anche alcune che hanno un effetto positivo per la salute. Come tutti sanno, i vini sono diversi a seconda dei vitigni da cui vengono prodotti, del terreno in cui sono stati coltivati, delle pratiche usate per la coltivazione (la quantità di acqua data, le lavorazioni del terreno, i fertilizzanti e le sostanze chimiche erogate, ecc.) e del modo con cui è stato fermentato il mosto. In questo

giocano un ruolo fondamentale i ceppi di lievito presenti sull'uva che sono poi di fatto responsabili della trasformazione del mosto in vino. Per molto tempo si sono usati i lieviti che si trovavano naturalmente sull'uva, mentre adesso in alcuni casi almeno si impiegano le cosiddette *culture starter* a composizione almeno in parte nota. Si chiamano *starter* le combinazioni di microrganismi che iniziano la fermentazione. Una situazione simile si ha nella produzione dei derivati del latte, come i formaggi o gli altri prodotti di fermentazione (lo yogurt, il kefir, ecc.). Anche in questo caso la tipicità del prodotto deriva per lo più dagli organismi (batteri, lieviti, funghi di vario tipo, persino insetti) che effettuano o coadiuvano la fermentazione e che devono essere quelli del luogo di origine del prodotto stesso. Se non lo sono il gusto cambia e la tipicità almeno in parte va perduta. Anche in questo caso si fanno le *culture starter* cercando di imitare la composizione di quelle tradizionali, ma ormai in diversi casi si inventano anche nuove mescolanze di microrganismi per ottenere prodotti nuovi rispondenti alle mutevoli esigenze di mercato. Per altre produzioni, come ad esempio l'olio di oliva, i microrganismi non giocano un ruolo positivo, ma al contrario devono essere controllati per evitare effetti negativi. Se, ad esempio, le olive restano a lungo sul terreno prima della raccolta, insetti e microrganismi le modificano con il risultato che l'olio che se ne estrae ha una acidità maggiore. Un'altra pratica biotecnologica che usa microrganismi è poi quella di «infettare» i campi in cui si vogliono coltivare piante appartenenti alla famiglia delle leguminose (ad esempio, erba medica, trifoglio, fagioli, ceci, piselli, fave, ecc.) con batteri specifici, che vivono di fatto nelle radici delle piante e fissano l'azoto atmosferico che i vegetali utilizzano per il loro nutrimento. Questa pratica è particolarmente interessante, perché parte dell'azoto fissato resta nel terreno e potrà servire alle piante che vi saranno coltivate nella stagione successiva, anche nel caso che non siano leguminose. In tutti i casi che abbiamo descritto e in moltissimi altri la composizione dei microrganismi

utilizzati per la produzione è stata modificata selezionandoli in base alla riuscita del prodotto finale o anche, più recentemente, in base alla loro capacità di produrre sostanze specifiche ritenute utili. In questi casi si sono utilizzati anche mutanti dei microrganismi stessi, spontanei o indotti con gli stessi metodi di cui si è parlato per le piante o per i microrganismi derivanti dallo scambio naturale di materiale genetico anche fra specie diverse. Giova ricordare qui che i batteri posseggono un solo cromosoma principale, che contiene gran parte dei geni necessari, ma che oltre a questo hanno una serie di cromosomi che si scambiano con grande facilità anche fra specie abbastanza lontane. Inoltre, ancora spontaneamente, molti batteri sono capaci di integrare nel loro corredo genetico frammenti di Dna che trovano nell'ambiente circostante. Questo fenomeno si chiama *trasformazione* e la sua scoperta, avvenuta nel lontano 1944, ha permesso di dimostrare definitivamente che il Dna è la molecola, come si dice, «portatrice della informazione genetica». Si potrebbe dire quindi che i batteri possono essere una sorta di ingegneri genetici naturali.

L'altro settore dell'industria in cui si fa un ampio uso di organismi per la produzione è senza dubbio quello farmaceutico, anche se la produzione di farmaci (molecole usate singolarmente o con poche altre, utili per la cura di specifiche malattie) è di molto posteriore alla scoperta che molti prodotti di piante e microrganismi hanno un effetto curativo. Molte medicine tradizionali usano infatti da secoli e anche millenni materiali provenienti da esseri viventi per curare, ma la scoperta di sostanze con proprietà curative in essi contenute deriva dallo sviluppo della chimica organica e della biochimica, sviluppo che è relativamente tardo. Si può dire infatti che, nonostante alcuni farmaci fossero usati anche prima, l'industria farmaceutica si è sviluppata veramente solo dopo la seconda guerra mondiale, in particolare con la scoperta dell'effetto antibiotico (di cura delle malattie infettive attraverso la eliminazione dell'agente patogeno) di sostanze prodotte da microrganismi (fun-

ghi e batteri). L'industria farmaceutica ha utilizzato tutte le tecniche note per il miglioramento della produzione di farmaci, dall'incrocio e selezione alla mutagenesi, alla trasformazione di cui abbiamo parlato, sfruttando la relativa semplicità dei genomi batterici, le conoscenze genetiche approfondite della struttura di batteri e funghi e la rapidità con cui si susseguono le generazioni in questi organismi (un batterio si riproduce anche in venti minuti). Come vedremo, in questo campo si sono ottenuti anche i primi prodotti derivati dall'uso delle biotecnologie avanzate. È stata proprio la nascita dell'industria farmaceutica che, mettendo l'accento sulla utilità di usare singole molecole prodotte da esseri viventi per migliorare le nostre condizioni di vita, ha posto le premesse concettuali anche per lo sviluppo futuro delle biotecnologie avanzate e in particolare della ingegneria genetica, che si basa appunto sul trasferimento di un solo gene per volta da un organismo a un altro per la produzione di una e una sola molecola.

3. Ingegneria genetica

Ingegneria genetica (*genetic engineering*) è il termine più corretto per definire le cosiddette *nuove biotecnologie* o *biotecnologie avanzate*. Infatti, come abbiamo detto nella premessa, le biotecnologie comprendono tutte quelle tecnologie che usano esseri viventi per la produzione, inclusa l'agricoltura in quanto tale. Il significato profondo di questa denominazione sta proprio nella parola «ingegneria».

Gli ingegneri (quelli veri) hanno come obiettivi la progettazione di una serie di oggetti (macchine, strade, ponti, edifici, ecc.) di cui poi attuano la costruzione. Questa viene effettuata «assemblando» uno a uno pezzi appositamente modellati, in modo da essere adattabili uno all'altro. Di queste operazioni un ingegnere può e deve seguire tutto il percorso, perché è in grado di prevedere e calcolare il risultato di ognuna di loro, dato che il progetto e i pezzi da assemblare li ha di fatto costruiti tutti lui. Tanto è vero che, una volta assemblata, una macchina non è in grado di cambiare da sola il proprio progetto, che quindi si degrada nel tempo.

Parlare di ingegneria genetica quindi significa implicitamente considerare gli esseri viventi come se fossero macchine costruite secondo un progetto, depositato nel Dna, i cui «pezzi» (i geni) sono indipendenti fra loro e arbitrariamente sostituibili una volta che ne sia conosciuta la funzione. Non a caso, negli anni '80, quando nel nostro paese si cominciava a parlare di ingegneria genetica, capitava che uno studente chiedesse se per

apprendere queste tecnologie, allora nuovissime, si dovesse frequentare la facoltà di ingegneria.

Le tecniche di ingegneria genetica permettono di isolare un gene che, come abbiamo visto precedentemente, possiede l'informazione necessaria per fare una proteina e poi di inserirlo nel patrimonio ereditario di un organismo diverso dal «donatore». La diversità di questo tipo di operazione dalle tecniche tradizionali di miglioramento genetico sta nel fatto che, in questo caso, viene inserito un solo gene e soprattutto che il trasferimento può avvenire fra specie che non si potrebbero in alcun modo incrociare naturalmente.

Vediamo un po' in dettaglio come viene effettuata l'operazione di trasferimento, prendendo ad esempio l'inserimento del gene che permette la produzione dell'insulina umana, la proteina essenziale per evitare il diabete. Ovviamente, il primo passo è stato l'isolamento del gene stesso e, cioè, del suo Dna. Questa operazione comporta una serie di passaggi su cui non è il caso di soffermarci anche perché, al giorno d'oggi, i metodi per individuare e isolare un gene sono numerosi e se ne inventano sempre di nuovi. In genere, dopo aver isolato un gene, bisogna «attaccarci» un «interuttore» e cioè il *promotore* (l'«interuttore» che dice al gene quando, quanto e dove deve funzionare). Gli ingegneri genetici hanno ormai a disposizione moltissimi promotori con caratteristiche diverse. Molto usati sono quelli che permettono al gene a cui sono uniti di funzionare continuamente (*promotori costitutivi*), ma ve ne sono altri che invece attivano i geni solo quando la cellula ne ha bisogno. L'unione fra promotore e gene viene effettuata mediante una «colla» naturale (un enzima). Ciò che ne risulta deve essere inserito in un'altra molecola di Dna capace di entrare nella cellula «ospite» (mettiamola ad esempio che sia un batterio nel caso dell'insulina) e, possibilmente, di riprodursi al suo interno. Infatti, se questo avviene, il gene umano per l'insulina resterà permanentemente integrato nel batterio e nei suoi discendenti che produrranno tutti quell'ormone proteico. I batteri potranno allora essere

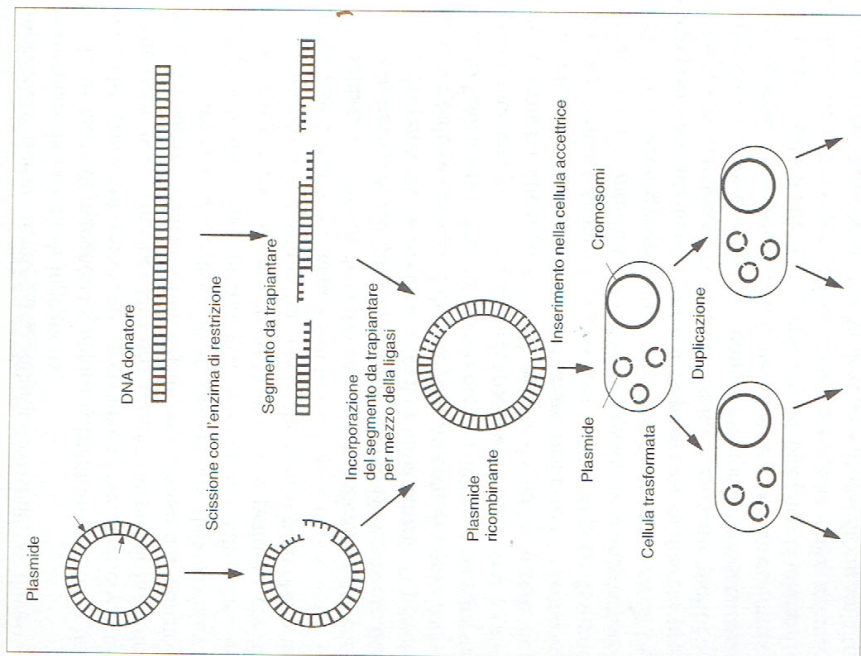


Fig. 11. Un processo di ingegneria genetica.

Nota: A sinistra, in alto, un plasmide vettore viene tagliato con «forbici naturali» detti *enzimi di restrizione*. Contemporaneamente viene anche tagliato il Dna donatore che vogliamo inserire (in alto a destra). I due Dna tagliati presentano estremità adesive che combaciano e vengono unite con un enzima (ligasi) che funge da colla. Il plasmide ricombinante (al centro della figura) viene poi inserito nei batteri (in fondo nella figura) che esprimeranno il nuovo gene.

Fonte: M. Eigen, *Gradini verso la vita*, Milano, Adelphi, 1992, p. 47.

allevati in un fermentatore e l'insulina, estratta e purificata, potrà essere usata come farmaco.

Le molecole di Dna che servono da trasportatori possono essere di diversi tipi e si chiamano *vettori*. Il gene che deve essere trasferito viene inserito nel vettore tagliando quest'ultimo in punti precisi con «forbici naturali» detti *enzimi di restrizione* e poi «incollato» stabilmente (fig. 11). Abbiamo così costruito una combinazione di frammenti di Dna che non esisteva prima e che non si sarebbe mai potuta creare naturalmente, per il semplice fatto che esseri umani e batteri non si incrociano fra di loro.

Il nuovo Dna, formato combinando insieme frammenti provenienti da specie diverse, si chiama per questo *Dna ricombinante* o anche, abbreviando, *rDna*.

Come si è detto, ci sono molti tipi di vettori per l'inserimento di geni «alieni» nei batteri e ve ne sono anche per la «trasformazione» di piante e animali.

I vettori batterici possono essere virus, e in questo caso il gene inserito viene integrato stabilmente nell'unico cromosoma del batterio, oppure altre molecole, circolari, capaci di riprodursi autonomamente nell'ospite, dette genericamente plasmidi. Per far entrare nell'ospite il vettore, che già contiene il nostro gene, basta trattare i batteri con una soluzione in cui è contenuto il Dna ricombinante. Per la trasformazione delle piante le cose sono un po' più complicate, perché le cellule vegetali sono circondate da una parete molto resistente attraverso la quale il Dna non passa spontaneamente. I metodi più usati che permettono di rimediare a questo problema sono essenzialmente due. Innanzitutto si possono «bombardare» le cellule di una pianta con un apposito «microfucile» che usa pallottole microscopiche di metallo ricoperto dal Dna contenente il gene da inserire. Le cellule vegetali che vengono colpite in questo caso sono quelle presenti nei cosiddetti *meristemi apicali*, le parti della pianta che sono per lungo tempo in fase di rapida divisione e danno origine in particolare ai fiori e quindi anche all'ovario e agli

stami. In questo modo si cerca di aumentare le probabilità che ovuli e/o polline siano trasformati, dando così origine a una nuova generazione di semi e di piante geneticamente modificati. Tuttavia il metodo forse più usato è quello in cui si sfrutta la capacità di due batteri patogeni delle piante, l'*Agrobacterium tumefaciens* e l'*Agrobacterium rhizogenes*, di funzionare come «ingegneri genetici naturali». Quando questi due batteri infettano una pianta inseriscono spontaneamente nel suo Dna alcuni geni del loro patrimonio ereditario. I geni in questione sono contenuti in un plasmidio, che in questo caso è un vettore naturale usato dal batterio stesso. Una parte dei geni così inseriti permette alle cellule della pianta di sintetizzare ormoni vegetali che inducono la divisione cellulare, quindi la formazione di tumori, se si è utilizzato l'*Agrobacterium tumefaciens*, o la produzione di radici, se si è utilizzato l'*Agrobacterium rhizogenes*.

Altri geni trasferiti dagli stessi batteri inducono la sintesi di piccole molecole che servono da nutrimento all'agente patogeno che si insedia quindi con profitto nella pianta infettata. Gli «ingegneri genetici» umani che vogliono trasferire nelle piante uno o più geni di possibile interesse non fanno che togliere al plasmidio che ha la funzione di vettore i geni per le sintesi ormonali, evitando la formazione di tumori o radici, e mettere al loro posto quelli desiderati. Generalmente si infetta un frammento di foglia o di un altro organo della pianta prescelta permettendo al batterio di compiere le sue abituali operazioni. Poi, con opportuni trattamenti, dai frammenti infettati vengono rigenerate intere piante.

Qualcosa di molto simile si fa anche per trasformare cellule animali e umane. In questo caso il vettore è generalmente un virus, al quale vengono tolti i geni che lo renderebbero pericoloso per la salute dell'ospite. Dopo questa operazione, si procede come per le piante. Nel caso degli animali, in cui è molto difficile se non impossibile rigenerare un organismo intero da poche cellule già almeno in parte differenziate, vengono trasformate generalmente cellule embrionali ai primi stadi di svi-

luppo o le cosiddette *cellule staminali* (le cellule staminali sono cellule che mantengono anche in individui adulti la capacità di proliferare e dare origine a più di un tessuto), derivate da embrioni più vicini alla maturità o da animali giovani. In questo caso il nucleo della cellula trattata viene generalmente trasferito in una cellula uovo normale a cui è stato asportato o comunque eliminato il nucleo. L'ovulo conterrà allora, presumibilmente, un nucleo *transgenico* (portatore del gene introdotto) e un citoplasma (il resto della cellula) normale, contenente i mitocondri e, nel caso delle piante, anche i cloroplasti, ambedue organelli che possiedono un loro corredo genetico che resterà quindi di origine «materna». A questo punto si procede con l'impianto in utero della cellula modificata, che si svilupperà in modo normale fino alla nascita. È utile ricordare che il processo di trasfezione, sia nel caso delle piante che in quello degli animali, non riesce mai nel 100% dei casi. Questo può costituire un problema pratico concreto. Ipotizziamo di voler cambiare per ragioni di mercato il colore del frutto in un melo, ad esempio facendolo diventare rosso mediante il trasferimento del gene necessario preso da un'altra varietà della stessa specie. Dopo il trattamento, per sapere quale delle piante prodotte ha subito la modificazione desiderata, dovremo aspettare che vadano a frutto, il che comporta dispendio di tempo, di terreno, di denaro. Per evitare questo si inserisce insieme al gene desiderato un altro gene che rende la pianta resistente a un agente tossico per i vegetali (spesso un antibiotico). I frammenti di pianta trattati, allora, verranno posti in provetta, su un terreno nutritivo artificiale che contiene, ad esempio, l'antibiotico, per cui si rigenereranno solo le piante trasformate e quindi resistenti a questa sostanza. Con questo metodo non si dovrà quindi aspettare la maturità della pianta per vedere se è transgenica.

Il lavoro tuttavia non è davvero finito qui, in particolare nelle piante, ma anche negli animali. In ambedue i casi, infatti, non si può prevedere con esattezza quante copie del gene «alieno» si inseriranno nelle cellule trattate, né in quale parte del

genoma dell'ospite andranno a finire. Ora, questo non è privo di conseguenze, perché un numero di copie maggiore può implicare un'attività maggiore del gene o anche provocare la inibizione completa di tutte le copie perché gli organismi «si difendono» da geni in soprannumero. Anche il luogo di inserzione è importante, perché il frammento introdotto potrebbe finire in un gene dell'ospite e modificare l'attività, cosa che potrebbe arrecare danno all'organismo trasformato. In certi casi, inoltre, sono proprio l'animale e la pianta che reagiscono in modo non previsto.

Un altro problema che si può presentare è dovuto al fatto che il gene introdotto può cambiare durante il processo di trasferimento, diventando inattivo una volta integrato nell'ospite. Nel caso delle piante, infine, se vengono trattati frammenti di pianta mantenuti su un terreno nutritivo artificiale, è molto facile che, prima di svilupparsi in organismi normali, vadano incontro a modificazioni spontanee del loro patrimonio genetico (mutazioni) perché passano da un periodo di coltivazione in vitro che ne aumenta la frequenza (vedi cap. 2). In questo caso le mutazioni, spesso negative, e comunque non previste, si trasmetteranno alla progenie. L'alto livello di imprevedibilità del risultato di un'operazione di ingegneria genetica rende necessario un intenso lavoro di scelta delle piante ottenute attraverso l'analisi molecolare e la selezione. Ad esempio si è recentemente calcolato che, per ottenere venti piante di grano tutte sicuramente con una sola copia di transgene, bisogna analizzare ben 400.000 embrioni con grande perdita di tempo e costi altissimi.

Naturalmente, i processi ora descritti e altri ancora si verificano essenzialmente nelle piante e negli animali, ma molto meno nei batteri, data la natura molto meno complessa di questi organismi. Chi ha comunque esperienza di ingegneria genetica praticata su organismi superiori sa che in questi casi i primi prodotti della trasformazione sono spesso molto diversi l'uno dall'altro, per cui si è obbligati a fare un'attenta selezione di

quelli migliori per ottenere un prodotto finale le cui caratteristiche corrispondano a quelle desiderate e siano stabili nel tempo.

Le caratteristiche negative si possono tuttavia ripresentare anche nelle generazioni successive alla prima. Come si ricorderà infatti dal primo capitolo gli organismi superiori hanno in genere due copie di ciascun gene. Spesso basta che una di queste sia normale perché l'altra, magari modificata in modo negativo, non abbia nessun effetto sulla vita dell'organismo. Nella generazione successiva però avverrà, come è noto, un «rimiscelamento» delle varianti dei geni degli organismi che si uniscono. Ciò significa che, con una probabilità facilmente calcolabile sulla base del numero di geni danneggiati, nella generazione successiva compariranno individui con problemi che dovranno essere eliminati, impedendo che si riproducano.

Se questi sono i problemi, all'inizio per lo più imprevedibili, del trasferimento di un gene da un organismo a un altro con cui non avrebbe potuto incrociarsi per via naturale, altri, per ora spesso difficilmente sormontabili, sorgono al livello superiore dell'organizzazione degli esseri viventi, quello cioè del loro metabolismo. La vita, infatti, come abbiamo visto nei capitoli 1 e 2, è costruita da reti situate a diversi livelli gerarchici (la cellula, l'organismo, la popolazione di individui di una stessa specie, gli ecosistemi fatti da specie diverse, la biosfera come insieme di ecosistemi). Le reti di ogni livello si sono evolute verso una maggiore plasticità che significa una maggiore capacità di adattamento, ma contemporaneamente mantenendo il livello maggiore possibile di armonia fra le parti. Ora, nei batteri, il numero dei geni che interagiscono fra di loro è relativamente limitato, il sistema di regolazione della loro espressione abbastanza semplice, la vita dei singoli individui molto corta. Questo non è il caso degli organismi provvisti di nucleo e in particolare di quelli multicellulari, in cui bisogna tenere conto, oltre che della necessaria armonia fra le molecole, anche di quella fra i diversi gruppi di cellule e di tessuti che costituiscono l'organizzazione complessiva degli individui. Per questa

ragione, un cambiamento drastico del corredo genetico può avere conseguenze su settori consistenti della rete dell'organismo e può se non altro aumentare il livello di imprevedibilità del prodotto.

Naturalmente non tutte le possibili modificazioni indotte hanno effetti di uguale portata. Innanzitutto molto dipende dal tipo di gene introdotto e cioè da quale funzione viene modificata. Se ad esempio si tratta di un gene che ha a che fare con punti chiave del metabolismo, ad esempio la sintesi o l'utilizzazione degli ormoni oppure l'equilibrio fra diversi tipi di sostanze fondamentali per la vita, l'effetto negativo può essere anche molto consistente.

Questo soprattutto se il gene introdotto proviene da un organismo lontano dal punto di vista evolutivo e se si esprimerà in quantità, in tempi e in zone dell'organismo ospite non previsti dalla configurazione naturale di questo.

Gli esempi di questo tipo di esperimenti e delle loro conseguenze negative per l'organismo ospite sono molto numerosi, ma ne citerò qui due abbastanza paradigmatici, uno relativo alla pianta, l'altro agli animali.

Il primo si riferisce a una serie di tentativi fatti per aumentare la produzione di carne mediante l'inserimento nel corredo ereditario degli animali di geni che permettono di produrre in grandi quantità l'ormone somatotropo (della crescita). La storia comincia agli inizi degli anni '80, quando uova fecondate di una topolina furono trasformate con il gene del somatotropo o del ratto o degli esseri umani. Gli ovuli trasformati furono poi reimpiantati negli uteri di alcune topoline e ne nacquero topi molto più grandi delle loro mamme. Come si può immaginare l'esperimento destò grande clamore e altrettanto grandi speranze, ma i risultati si rivelarono in seguito un fallimento. Infatti i topi trasformati crescevano di più, ma vivevano molto meno dei genitori, erano sterili, soffrivano di numerose malattie. Prove analoghe effettuate su animali domestici non dettero risultati migliori. Anzi, in alcuni casi la «bufera ormonale» indotta dal

gene trasferito fu tanto grande da far sì che gli animali transgenici crescessero addirittura meno dei genitori.

Il secondo caso riguarda le piante e si è verificato più di dieci anni dopo il primo. Il problema che si cercava di risolvere a quei tempi (si era ai primi anni '90) era la produzione di plastica biodegradabile. Come è noto la plastica è fatta in genere di lunghe catene di piccole molecole uguali l'una all'altra (polimeri). Si pensò quindi che introducendo in una pianta un gene responsabile della produzione di un enzima capace di «attaccare» l'una all'altra molecole che la pianta stessa produce normalmente, si sarebbe potuto raggiungere lo scopo. Anche in questo caso l'esperimento in quanto tale riuscì. La plastica veniva prodotta ed era anche di buona qualità. Purtroppo però le piante transgeniche non erano utilizzabili sul piano commerciale, perché usavano una parte consistente della loro energia per fare, appunto, plastica e quindi non crescevano.

Riassumendo, possiamo dire che il trasferimento di singoli geni da un organismo a un altro è ormai cosa relativamente facile. Tuttavia, in particolare nel caso di animali e piante possono verificarsi dei problemi che derivano dalle interazioni fra il gene introdotto da un lato e la rete di geni e il metabolismo dell'organismo ospite dall'altro. Di questo si deve tenere conto se si vuole che le trasformazioni genetiche diano risultati positivi, anche solo dal punto di vista economico. Altra cosa è poi vedere quali effetti sull'ambiente e sulla qualità della vita umana ha di per sé l'organismo geneticamente modificato. Comunque sia, appare chiaro che il livello di imprevedibilità del trasferimento di geni da un organismo a un altro geneticamente molto diverso è nettamente più alto di quello che si ha con i prodotti del miglioramento genetico tradizionale. Per questo si tratta di una tecnica che richiede un'attenzione particolare. Ma su questo punto ritorneremo in seguito. Vediamo ora invece quali prodotti dell'ingegneria genetica sono oggi realmente disponibili sul mercato.

La modificazione dei microrganismi. Non c'è dubbio che l'area di maggior interesse in questo campo è, almeno per ora, quella della produzione di farmaci.

Il principio su cui si basa è il seguente: noi esseri umani, come tutti gli altri esseri viventi del resto, abbiamo geni che ci permettono di produrre proteine di grande importanza per la nostra salute e quindi per la nostra vita. Molte di queste proteine hanno la funzione di regolare una serie di processi vitali, altre intervengono in punti chiave del metabolismo, altre ancora, come abbiamo visto nel capitolo 1, servono a riconoscere i segnali che ci vengono dall'esterno o che derivano dalla nostra stessa rete interna e a trasmetterli ai geni che organizzano la risposta.

Se noi o gli animali domestici diventiamo per qualche ragione carenti di queste proteine stiamo male. Una soluzione è allora quella di isolare il gene responsabile per la proteina in questione e inserirlo in un batterio, magari aggiungendoci un promotore (un «interruttore») che induca il batterio a produrla continuamente. Potremo allora allevare un microrganismo in un fermentatore, raccogliarlo, estrarre la proteina, purificarla e usarla per curare la nostra malattia. La stessa cosa si può fare per curare le malattie di animali domestici. In ambedue i casi il vantaggio deriva dal fatto che avremo a disposizione una quantità illimitata di proteine ad alto livello di purificazione del tutto identiche a quelle umane o animali dai cui geni sono derivate. Esse quindi non possono provocare allergie quando vengono assunte per curare una malattia. Il primo esempio di applicazione di questa pratica è il caso della produzione di insulina, essenziale come è noto per la cura del diabete, che è stata messa in commercio come prodotto del Dna ricombinante, negli anni '80. Questo ha fatto sì che non si utilizzasse quella estratta dai suini, che è più costosa e provoca più facilmente allergie. Altri esempi di prodotti già utilizzati a scopi terapeutici

sono l'ormone della crescita (hGH), utilizzato per combattere il nanismo, gli interferoni (IFN), che si usano contro alcuni tipi di leucemia e l'epatite virale, e la interleuchina 2, impiegata come coadiuvante nelle terapie antitumorali. Altri ancora sono il «fattore di stimolo delle colonie di granulociti» (G-CSF) e l'eritropoietina, che aiutano a tollerare le chemioterapie in pazienti sofferenti di tumori, l'ormone di stimolo dei follicoli che può curare la sterilità umana, il fattore VIII per l'emofilia, la DNAsi per la fibrosi cistica e altri ancora. Quelli ora citati sono solo alcuni degli usi dei prodotti già in commercio, ma altri saranno possibili con l'aumentare della nostra conoscenza del ruolo che le diverse sostanze hanno nella regolazione dei nostri processi vitali. Ad esempio, è in corso di sperimentazione la possibilità di utilizzare il G-CSF anche per aumentare le nostre difese in caso di infezione e contro una specifica forma di leucemia detta «mieloide».

Molti altri prodotti sono ancora in fase sperimentale: tra questi, ci si aspettano ottimi risultati da una serie di interleuchine che si possono utilizzare nella cura dei processi infiammatori e di alcune forme di leucemia, dal «fattore di crescita neuronale», che può essere impiegato contro alcune malattie degenerative del sistema nervoso, ecc. Se si guardano i dati della Biotechnology industry organisation, si osserva un forte aumento complessivo dei farmaci e vaccini approvati per la commercializzazione dal 1982 (2) al 2002 (35), anche se l'aumento non è continuo ma ha avuto alti e bassi fino al 1994 (7), anno in cui ha subito una accelerazione pressoché continua raggiungendo il numero totale di 205 alla fine del periodo. Contemporaneamente le entrate delle cinque maggiori imprese del campo (Genentech, Amgen, Biogen, Chiron, Genzyme) sono cresciute da 9 milioni di dollari nel 1982 ad oltre 9 miliardi e 400 milioni nel 2002.

Facendo uso del metodo utilizzato per la produzione di proteine di interesse terapeutico è possibile anche la sintesi biologica di proteine che servono per processi industriali, in agricoltura e per l'eliminazione di sostanze inquinanti. In realtà,

La modificazione dei microrganismi. Non c'è dubbio che l'area di maggior interesse in questo campo è, almeno per ora, quella della produzione di farmaci.

Il principio su cui si basa è il seguente: noi esseri umani, come tutti gli altri esseri viventi del resto, abbiamo geni che ci permettono di produrre proteine di grande importanza per la nostra salute e quindi per la nostra vita. Molte di queste proteine hanno la funzione di regolare una serie di processi vitali, altre intervengono in punti chiave del metabolismo, altre ancora, come abbiamo visto nel capitolo 1, servono a riconoscere i segnali che ci vengono dall'esterno o che derivano dalla nostra stessa rete interna e a trasmetterli ai geni che organizzano la risposta.

Se noi o gli animali domestici diventiamo per qualche ragione carenti di queste proteine stiamo male. Una soluzione è allora quella di isolare il gene responsabile per la proteina in questione e inserirlo in un batterio, magari aggiungendoci un promotore (un «interruttore») che induca il batterio a produrla continuamente. Potremo allora allevare un microrganismo in un fermentatore, raccogliarlo, estrarre la proteina, purificarla e usarla per curare la nostra malattia. La stessa cosa si può fare per curare le malattie di animali domestici. In ambedue i casi il vantaggio deriva dal fatto che avremo a disposizione una quantità illimitata di proteine ad alto livello di purificazione del tutto identiche a quelle umane o animali dai cui geni sono derivate. Esse quindi non possono provocare allergie quando vengono assunte per curare una malattia. Il primo esempio di applicazione di questa pratica è il caso della produzione di insulina, essenziale come è noto per la cura del diabete, che è stata messa in commercio come prodotto del Dna ricombinante, negli anni '80. Questo ha fatto sì che non si utilizzasse quella estratta dai suini, che è più costosa e provoca più facilmente allergie. Altri esempi di prodotti già utilizzati a scopi terapeutici

sono l'ormone della crescita (hGH), utilizzato per combattere il nanismo, gli interferoni (IFN), che si usano contro alcuni tipi di leucemia e l'epatite virale, e la interleuchina 2, impiegata come coadiuvante nelle terapie antitumorali. Altri ancora sono il «fattore di stimolo delle colonie di granulociti» (G-CSF) e l'eritropoietina, che aiutano a tollerare le chemioterapie in pazienti sofferenti di tumori, l'ormone di stimolo dei follicoli che può curare la sterilità umana, il fattore VIII per l'emofilia, la DNAsi per la fibrosi cistica e altri ancora. Quelli ora citati sono solo alcuni degli usi dei prodotti già in commercio, ma altri saranno possibili con l'aumentare della nostra conoscenza del ruolo che le diverse sostanze hanno nella regolazione dei nostri processi vitali. Ad esempio, è in corso di sperimentazione la possibilità di utilizzare il G-CSF anche per aumentare le nostre difese in caso di infezione e contro una specifica forma di leucemia detta «mieloide».

Molti altri prodotti sono ancora in fase sperimentale: tra questi, ci si aspettano ottimi risultati da una serie di interleuchine che si possono utilizzare nella cura dei processi infiammatori e di alcune forme di leucemia, dal «fattore di crescita neuronale», che può essere impiegato contro alcune malattie degenerative del sistema nervoso, ecc. Se si guardano i dati della Biotechnology industry organisation, si osserva un forte aumento complessivo dei farmaci e vaccini approvati per la commercializzazione dal 1982 (2) al 2002 (35), anche se l'aumento non è continuo ma ha avuto alti e bassi fino al 1994 (7), anno in cui ha subito una accelerazione pressoché continua raggiungendo il numero totale di 205 alla fine del periodo. Contemporaneamente le entrate delle cinque maggiori imprese del campo (Genentech, Amgen, Biogen, Chiron, Genzyme) sono cresciute da 9 milioni di dollari nel 1982 ad oltre 9 miliardi e 400 milioni nel 2002.

Facendo uso del metodo utilizzato per la produzione di proteine di interesse terapeutico è possibile anche la sintesi biologica di proteine che servono per processi industriali, in agricoltura e per l'eliminazione di sostanze inquinanti. In realtà,

in molti casi la variabilità spontanea di batteri e di altri microrganismi è di natura e di qualità tali che non è necessario ricorrere all'ingegneria genetica, ma basta isolare i ceppi adatti ai diversi usi.

Per quanto riguarda la lotta alle sostanze inquinanti, molti batteri, in particolare quelli appartenenti a un genere detto *Pseudomonas*, contengono dei plasmidi (quelle stesse molecole circolari di Dna che vengono usate in ingegneria genetica come vettori) che sono portatori di geni da cui derivano enzimi capaci di distruggere una serie di sostanze inquinanti, fra cui ad esempio delle sostanze derivate dal petrolio, composti tossici di vario genere, ecc.

Inoltre, come abbiamo detto nel capitolo 2, i batteri si scambiano con facilità i plasmidi, anche se i partner dello scambio appartengono a specie diverse. È quindi abbastanza facile accumulare in singoli ceppi batterici le capacità di distruggere non uno ma più inquinanti, trattandoli con diversi plasmidi che eliminano ognuno una sostanza tossica. Lo stesso procedimento può essere utilizzato per il miglioramento di processi industriali che utilizzano sostanze chimiche, le quali poi finiscono nell'ambiente insieme ai residui nella lavorazione. Un esempio di questo tipo ci è fornito dalla concia delle pelli, in cui si usano molte sostanze pericolose che potrebbero essere sostituite da microrganismi innocui.

In questo come in altri casi l'ingegneria genetica può essere di aiuto soprattutto per aumentare le quantità di enzimi utili, prodotte mediante l'inserzione di un promotore che fa esprimere il gene relativo sempre e a forte intensità. Nei processi industriali, in certi casi non sarà neanche necessario usare un organismo geneticamente modificato, ma basterà isolare l'enzima necessario, capace di «lavorare» anche da solo. È il caso ad esempio della chimosina, un enzima usato per far cagliare il latte nel processo di produzione dei formaggi e di una serie di altri enzimi che vengono «immobilizzati» su speciali supporti sui quali si «fanno passare» le sostanze che devono essere modificate.

Tuttavia un impiego di *ogm* (*organismi geneticamente modificati*) è pensabile in teoria in tutti quei processi di trasformazione dei prodotti alimentari che avvengono per fermentazione. Fra questi possiamo citare la vinificazione, la produzione di latticini, le molte verdure fermentate che sono parte integrante dell'alimentazione del Centro e del Nord Europa.

In questi casi il processo di fermentazione non è compiuto da un solo microrganismo, ma da un vero e proprio «ecosistema» microbico. È il caso del vino, nella cui produzione sono coinvolti spesso un centinaio di ceppi diversi di lievito e anche alcuni batteri. Ebbene, anche se l'ecosistema in quanto tale, con le sue complesse interazioni, non è facilmente modificabile ottenendo risultati positivi, è possibile invece cambiare singoli microrganismi, ad esempio per accelerare la fermentazione o permettere la produzione di aromi particolarmente graditi. Per ora comunque sono pochissimi i «prodotti finiti» in questo campo che sono veramente sul mercato e uno solo è, a oggi, stato approvato dall'Unione europea.

Un altro campo di intervento che aveva destato grande interesse negli anni '80 è quello della modificazione delle interazioni fra batteri e piante. In particolare certe specie coltivate appartenenti alla famiglia delle leguminose come il pisello, il fagiolo, il cece, le lenticchie, ecc. vivono insieme a batteri, generalmente del genere *Rhizobium*, in un rapporto di aiuto reciproco o, come si dice, di *simbiosi*. I rizobi «infettano» le radici delle piante, e inducono la crescita di galle (tumori benigni) in cui a loro volta si insediano.

Questi batteri sono capaci di fissare l'azoto presente nell'atmosfera e costruire con esso composti molto utili alla nutrizione delle piante. Si è pensato quindi di intervenire sull'interazione fra pianta e batterio rendendola più efficiente. Purtroppo, nonostante gli sforzi, i risultati sono per ora molto scarsi anche se, naturalmente, non è davvero detta l'ultima parola. Il temporaneo fallimento deriva dal fatto che è difficile per ora intervenire senza fare danni, sul numero relativamente

alto di geni coinvolti nel processo sia dalla parte del batterio, sia da parte della pianta. Oltre a quelli che abbiamo enumerato un altro obiettivo dell'ingegneria genetica batterica che è stato purtroppo perseguito con successo da almeno quindici anni è: la «costruzione» di armi biologiche di poco costo ed enorme efficacia. Queste armi esistevano già ufficialmente negli Stati Uniti nella prima metà degli anni '80 ed erano probabilmente in dotazione già allora in altri paesi. Tanto è vero che la scusa per cui il Pentagono chiese allora, e ottenne, finanziamenti cospicui per ricerche in questo campo era, come usava al tempo della cosiddetta «guerra fredda», la costruzione di armi modificati tali da controbattere armi analoghe già in possesso, secondo i servizi segreti americani, dell'Unione Sovietica e dei suoi alleati.

Come si fa a costruire un'arma biologica efficiente? È facile. Si prende un batterio che abita normalmente nel nostro apparato digerente e quindi non viene riconosciuto come nemico dal nostro sistema immunitario, ad esempio il notissimo *Escherichia coli*. Si isola poi un gene da un altro batterio, in questo caso patogeno, che permette di produrre una proteina tossica dannosa all'uomo. Per questo non c'è che l'imbarazzo della scelta, si va dal botulino, alla *Shigella* disenteriae, al vibrione del colera, ecc. Il gene del batterio patogeno viene infine inserito nel corredo di *Escherichia coli* e si ha così l'arma pronta per l'uso.

Se poi vogliamo «migliorarla» possiamo introdurre altri geni, che contengono l'informazione per proteine note a noi, ma ignote al «nemico», contro le quali possiamo vaccinarci per evitare di contrarre noi stessi la malattia. Il «nemico», che non le conosce, invece, non si vaccina e muore. Va sottolineato che il costo di un'arma come questa è irrisorio (meno di cinque miliardi anche per chi volesse partire da zero), la durata del processo di costruzione non è superiore a un anno, se si ha il necessario *know-how*. Infine, una volta prodotto il batterio ricombinante, lo si può conservare a lungo surgelato, facendolo

moltiplicare da sé quanto si vuole, con estrema rapidità (la durata di una generazione è di circa 20 minuti) poco prima dell'uso. Armi di questo genere sono senz'altro presenti nell'arsenale di molti paesi, anche se non sappiamo esattamente quali, perché, ovviamente, sono dappertutto (anche in Italia) coperte da segreto militare.

La modificazione delle piante e degli animali. Questa è probabilmente l'area dell'ingegneria genetica che negli ultimi anni ha destato maggior clamore. Le ragioni sono molteplici. Ma la principale è che le piante e gli animali vengono usati per l'alimentazione umana e degli animali domestici e sono coltivate all'aperto in contatto con altre specie. Da un lato quindi si incide sulla qualità e quantità del cibo con una serie di implicazioni possibili per la salute, per l'agricoltura e di conseguenza per i rapporti Nord-Sud del mondo; dall'altro ci sono possibili fonti di preoccupazione per lo stato dell'ambiente.

Su questo argomento torneremo in modo più dettagliato in seguito, ma mi preme sottolineare fin da ora che a mio parere è importante uscire dalla lotta fra le fazioni contrapposte di chi si schiera contro gli organismi per partito preso e spesso per ignoranza e di chi invece considera infondata qualsiasi preoccupazione e cerca di creare la falsa impressione che i prodotti sul mercato siano moltissimi e capaci di risolvere qualsiasi problema, da quelli della salute alla fame nel mondo. Si tratta invece di ragionare sulla realtà di quanto c'è sul mercato e ci sarà nel futuro vicino, giudicando sempre caso per caso. In realtà i prodotti finora presenti sul mercato sono pochi e, secondo studi recenti, ancora di discutibile utilità.

Va detto innanzitutto che a tutt'oggi non esistono in commercio prodotti transgenici di origine animale. È previsto nel futuro (ma è da troppo che se ne parla) un salmone a crescita rapida. Questa scarsità di prodotti veramente utili è dovuta alla scarsa capacità soprattutto degli animali ma anche delle piante, di tollerare modificazioni del proprio patrimonio genetico sen-

za subire dannose modificazioni fisiologiche che portano ad una bassa produttività.

Del resto, l'esperienza fatta sull'uso delle radiazioni per la induzione di variabilità da selezionare ha prodotto buoni risultati – seppure inferiori alle attese – nelle piante, ma è stata del tutto fallimentare nel caso degli animali.

Vediamo allora in concreto cosa c'è sul mercato. I caratteri che sono stati modificati sono essenzialmente due: resistenza ad insetti e resistenza a diserbanti, ambedue ottenute inserendo nelle piante geni batterici che non interferiscono con il metabolismo dei vegetali. Nel primo caso si introduce un gene che permette di sintetizzare una tossina insetticida, nel secondo si ha o la produzione di proteine che distruggono il diserbante o un gene che dà una proteina bersaglio resistente.

In particolare, dell'area totale mondiale coltivata a materiale ogm (dati del 2001), il 77% è resistente a diserbanti, il 15% ad insetti, mentre l'8% è resistente ad ambedue. Un'area ancora insignificante è coltivata con piante resistenti a virus. Va notato che mentre l'area coltivata con piante resistenti a diserbanti è aumentata rispetto all'anno precedente di ben il 24%, quella di materiale solo resistente ad insetti è diminuita. Anche le specie di piante trasformate (transgeniche) coltivate sono poche. Si tratta di soia (63%), mais (19%), cotone (13%), colza (una pianta dai cui semi si estrae olio, 5%), mentre esistono piccole coltivazioni di patata, zucca e papaia. Rispetto all'anno precedente (2000) solo le aree coltivate a soia e cotone sono aumentate mentre il mais è diminuito. La tendenza pare quindi essere verso la coltivazione di soia resistente a diserbanti e cotone che è essenzialmente resistente ad insetti. Di notevole interesse la distribuzione delle aree coltivate nei diversi paesi.

L'area coltivata a piante transgeniche è per il 68% negli Stati Uniti (con un lieve decremento rispetto al 1999), per il 22% in Argentina (con incremento dell'8%) per il 6% in Canada (scesa del 3,7%), per il 3% in Cina (stabile). Sono sotto l'1% dell'area totale le zone coltivate a ogm degli altri paesi. Questo dato è

particolarmente importante perché non solo i paesi più poveri non hanno ogm ma quelli in cui invece sono coltivati in modo massiccio hanno una agricoltura con grandi estensioni a monocultura e costi relativamente bassi. Ma su questo torneremo in un altro capitolo. In sintesi nel caso delle piante si tratta di poche specie modificate per pochissimi caratteri e, come vedremo in seguito, per ora di scarsa o nulla utilità per i consumatori e anche per gli agricoltori. Non sembra che ci possiamo aspettare molto di nuovo dal futuro. I prossimi prodotti la cui commercializzazione è prevista entro il 2010, sono in gran parte varianti dei precedenti. Fanno eccezione alcune piante in cui sono modificate in positivo le caratteristiche degli oli e in un paio di casi dei carboidrati. Si prevede invece uno sforzo massiccio in particolare da uno dei grandi colossi biotecnologici, la Dow Agrosience, nel campo della produzione di farmaci da parte di piante transgeniche. Questo perché la «macchina» di traduzione dell'informazione genetica per alcune proteine umane è migliore di quella batterica. Resta da vedere, naturalmente, se questi prodotti entreranno veramente nel mercato oppure no, come è successo in altri casi.

Gli esseri umani

Per quanto riguarda gli esseri umani bisogna innanzitutto premettere che in quanto animali abbiamo gli stessi gravi problemi di tolleranza verso le modificazioni genetiche che hanno gli altri animali e che l'ingegneria genetica in linea germinale, e cioè per caratteri trasmissibili ai figli, è praticamente vietata in tutto il mondo per motivi etici.

Detto questo, va anche chiarito che per ora non sarebbe nemmeno facile individuare caratteri da modificare, se si eccettua la possibile riparazione di danni genetici mediante l'inserzione del gene «sano». I caratteri che più ci interessano, e cioè quelli che fanno parte della «umanità dell'uomo» come la bontà

e la cattiveria, la felicità e la tristezza, l'introversione o l'estroversione, sono senz'altro in grandissima parte non determinati dai geni. La stessa intelligenza, su cui si è tanto discusso, se non è drasticamente ridotta da qualche danno grave dovuto a geni importanti che controllano lo sviluppo stesso del cervello, pare ben poco determinata geneticamente. Anche nei limiti in cui lo è, si tratta del risultato di piccoli effetti di moltissimi geni non identificati. Per questo l'intelligenza non è certamente modificabile con i metodi dell'ingegneria genetica. Tutto ciò nonostante che, sui «mass media», appaiano frequentemente notizie sensazionali sull'individuazione del gene «per» questo o «per» quel carattere comportamentale.

Basti per tutti l'esempio dei famosi «geni per la omosessualità» che probabilmente molti credono che ci siano davvero. È sufficiente fermarsi a riflettere un istante per capire che geni di questo tipo non possono esistere. Infatti, la frequenza di persone con comportamento omosessuale si calcola a circa l'8%. Una percentuale così alta comporta una frequenza anch'essa alta dell'eventuale variante genetica relativa che resti almeno costante di generazione in generazione. Ora, è noto che gli omosessuali non sono in grado di trasmettere i propri geni in quanto o non hanno figli o, se ne hanno, sono comunque pochissimi, per cui è matematicamente impossibile che il carattere sia a determinazione genetica. Gli esempi di «falsi» di questo genere nella cosiddetta divulgazione scientifica sono molti e sono tutti ispirati da ideologie eticamente condannabili che vedono nella selezione genetica (eugenetica) e nella modificazione artificiale dei genomi umani il metodo principe per «migliorare» le nostre condizioni di vita. Le tecniche di ingegneria genetica presenterebbero comunque dei problemi anche nel caso che si usassero in linea germinale per riparare a un danno genetico e non per inserire geni per il cosiddetto progresso della specie. Mettiamo ad esempio che due genitori, madre e padre, siano ambedue sani, ma portatori di una mutazione in una delle due copie di un gene il cui prodotto normale impe-

disce la formazione di tumori. La genetica ci dice che con il 25% di probabilità i figli avranno tutt'e due le copie di quel gene non funzionanti e quindi si ammaleranno.

Per sapere preventivamente se un figlio si troverà in questa condizione, si può ormai usare un metodo molecolare che individua il variante «cattivo» anche in una sola cellula di un embrione a 16 cellule, con bassa probabilità di danneggiare lo sviluppo successivo.

Tuttavia, almeno per ora, l'eventuale trasformazione con il corrispondente gene «buono» presenta problemi consistenti. Infatti, la frequenza di trasformazione è in media ancora relativamente bassa, per cui c'è un'alta probabilità che sia modificata solo una delle cellule dell'embrione, il che porterebbe alla creazione di un essere umano con solo una parte (1/16) delle sue cellule in condizioni normali.

Il secondo pericolo deriva dal fatto che è possibile che il gene introdotto si integri in un gene normale e lo inattivi portando a conseguenze deleterie per lo sviluppo della persona. Una strada alternativa che da tempo si sta cercando di percorrere è quella della cosiddetta *terapia genica*. Questa tecnica consiste nel trasformare non le cellule germinali o gli embrioni, ma cellule ancora capaci di dividersi che appartengono a individui già sviluppati, dette genericamente cellule staminali.

Per ora, quelle più frequentemente usate sono le cellule del sistema ematopoietico (della produzione delle cellule del sangue). In questo caso si estrae dall'organismo sofferente, perché dotato di un gene mutato, un certo quantitativo di queste cellule isolate dal sangue periferico, cellule che vengono poi trasformate, come abbiamo descritto in precedenza, con vettori virali. Purtroppo, nonostante le molte speranze, questa tecnica ancora non ha dato risultati veramente apprezzabili sul piano clinico. I dati più recenti parlano di solo 4 protocolli di cura giunti all'ultima fase di sperimentazione clinica.

Concludendo, si può dire che mentre l'ingegneria genetica dei batteri, data la relativamente semplice struttura del loro

patrimonio ereditario, non presenta grandi problemi, se non quello di individuare geni veramente utili, c'è ancora bisogno di molta ricerca perché le nuove tecniche funzionino veramente nelle piante e negli animali anche semplicemente dal punto di vista produttivo. Come vedremo in seguito inoltre, è proprio la carenza di conoscenza che porta alla presenza di una serie di rischi non completamente controllabili. In particolare, il problema consiste nel fatto che fino a ora la ricerca in questo campo si è dedicata soprattutto alla identificazione e all'isolamento di geni, ma molto poco allo studio della loro regolazione e delle interazioni ai diversi livelli dell'organizzazione gerarchica della vita (vedi cap. 1). Come vedremo, questo fatto è dovuto a diversi fattori, alcuni dei quali derivanti dalle scelte produttive e dalla struttura del mercato dei prodotti dell'ingegneria genetica. Ma su questo punto andremo più a fondo nei prossimi capitoli.

4. Il rischio

Al di là dei toni accesi che la polemica sul rischio delle piante ogm (pgm), ha assunto in questi anni, credo che il problema vada affrontato con la stessa ottica con cui si affrontano i rischi determinati da altri prodotti industriali, anche se nel caso degli ogm l'alto grado di imprevedibilità derivante dal trasferimento di geni fra organismi anche molto diversi l'uno dall'altro, richiede una particolare attenzione. In realtà, gli ogm sono veramente prodotti dall'industria anche se, nel caso delle piante e di qualche microrganismo, l'agricoltura è l'anello di congiunzione fra l'industria biotecnologica che isola i geni e li inserisce negli organismi ospiti, l'industria di trasformazione dei prodotti alimentari e il consumo. Il prodotto finale, cioè l'alimento, deriva infatti da una filiera agroindustriale, cosa del resto comune anche a tutte le produzioni non alimentari che partano dall'allevamento e dalla coltivazione. Esempi di prodotti non alimentari di origine agricola sono composti a uso farmaceutico che vengono ricavati da piante, come ad esempio alcuni antitumorali, la digitale, sostanze a effetto calmante o antidepressivo, oli lubrificanti e combustibili di origine vegetale, le fibre tessili, alcuni derivati degli zuccheri, l'intera industria di concia delle pelli e calzaturiera, ecc. Se adottiamo l'ottica ora proposta, le conseguenze dal punto di vista della valutazione del rischio sono notevoli e aprono strade non ancora percorse nel caso degli ogm, anche se già oggetto di leggi e direttive europee in vigore per tutte le altre produzioni diverse dagli

ogni che presentano un qualche rischio potenziale. Inoltre, dato che l'agricoltura è la base della produzione del cibo, nella analisi del rischio vanno incluse valutazioni sull'effetto delle pgm sulle agricolture in cui vengono usate, sulla struttura dei mercati agricoli, sulla stessa organizzazione sociale delle comunità che se ne cibano. In questo capitolo mi limiterò a trattare del rischio come è comunemente inteso, lasciando al capitolo quinto l'esame delle conseguenze economiche e sociali dell'uso dei prodotti transgenici in questo momento storico.

Quali sono i criteri che in genere informano in altre aree produttive la valutazione del rischio? Innanzitutto, come si è detto, un parametro fondamentale è quello della globalità del rischio di un prodotto, la cui valutazione è richiesta dalla constatazione che il pericolo deriva sempre contemporaneamente da fonti diverse che vanno prese in considerazione e analizzate singolarmente e globalmente. Prendiamo ad esempio un prodotto semplice da analizzare come un concentrato di pomodoro che deriva dalla lavorazione di piante coltivate in campo o in serra. In questo caso, una prima fonte di rischio deriva dalla possibile presenza di inquinanti di fonte agricola e/o industriale nel terreno, nell'aria o nell'acqua con cui le piante di pomodoro vengono a contatto durante la coltivazione. Il livello di inquinamento è a sua volta determinato dalla quantità e dal tipo di emissione delle industrie presenti nel territorio e soprattutto dalle pratiche agricole di chi coltiva. Inquinanti industriali possono essere ad esempio metalli pesanti e altre sostanze organiche e non organiche nocive usati nelle lavorazioni, solubili nelle acque o presenti nell'atmosfera, ma fissabili nel terreno. Inquinanti agricoli sono tutte le sostanze chimiche dannose utilizzate per combattere insetti, patogeni fungini e batterici, altri predatori, oppure come fertilizzanti. Residui di tutti questi inquinanti possono finire nel prodotto, soprattutto se le emissioni sono avvenute in prossimità del raccolto. Inoltre, il pomodoro dovrà essere conservato per periodi anche lunghi prima della trasformazione in salsa e

potrà quindi essere sottoposto a trattamenti che gli impediscano di marcire o di essere attaccato da insetti, anche questi potenziali fonti di rischio. Infine, andranno valutati i possibili rischi derivanti dal processo di trasformazione da pomodoro in salsa, quelli conseguenti all'inscatolamento, alla successiva conservazione, alla distribuzione. Durante tutta questa parte del ciclo di produzione infatti il pomodoro originale verrà sottoposto a cambiamenti di temperatura, addizionato di conservanti, coloranti, antiossidanti e altre sostanze finalizzate a rendere più gradevole la salsa. Tutto questo provocherà profondi cambiamenti nella sua composizione chimica, tutti da monitorare con attenzione. Per una prevenzione efficiente del rischio si dovranno individuare lungo l'intera filiera che va dal campo al prodotto finito i punti in cui con maggiore probabilità possono esserci dei pericoli («punti critici di pericolo» nel gergo usato nelle specifiche normative europee del settore) per poi concentrare su questi le indagini. In fondo non è molto diverso il caso di prodotti a uso farmaceutico, per i quali il controllo andrà fatto innanzitutto sull'organismo produttore (se è una pianta la prassi sarà la stessa già descritta per il pomodoro), per passare poi all'analisi degli effetti della sostanza purificata, delle altre sostanze presenti per sbaglio nella purificazione, ma anche degli eventuali additivi introdotti nella formulazione commerciale. Questi sono tutti aspetti di cui tiene ampiamente conto la legislazione esistente sui farmaci.

Questa analisi verticale lungo la filiera dei rischi diretti ci permette di intervenire a monte, nei punti critici del ciclo, e non più, come si faceva anche poco tempo fa, a valle sul prodotto finito, semplicemente vietandolo se si scopriva che era dannoso senza incidere sulle modalità della produzione.

Ma l'analisi dei rischi non si ferma davvero a questo punto, perché è molto spesso fondamentale tenere conto anche dei rischi indiretti, che riguardano non solo i consumatori, ma anche chi (ad esempio i lavoratori) in qualche modo entra in contatto con materiali pericolosi derivanti dal ciclo di produzio-

ne, l'ambiente, le stesse condizioni socioeconomiche che possono essere modificate dalle scelte produttive. Tornando ancora al caso del pomodoro è possibile ad esempio che una varietà particolarmente adatta a produrre un ottimo concentrato abbia però bisogno di essere «aiutata» a difendersi da patogeni che la attaccano. Per fare questo vengono usate sostanze ad azione antibatterica o antifungina pericolose per gli agricoltori che le distribuiscono. La stessa scelta fatta per ragioni di mercato, di un prodotto che ha bisogno di una agricoltura ad alto uso di sostanze inquinanti ha d'altra parte un effetto negativo indiretto sulla salute dei consumatori, sull'ambiente e sui costi della agricoltura, che a loro volta modificano i livelli della produzione e il tasso di occupazione del settore. Restano infine le considerazioni di tipo bioetico che rappresentano un aspetto molto importante in particolare nel caso degli ogm e di tutti i prodotti derivati da esseri viventi. In alcuni casi sono aspetti determinanti nella scelta di fare o non fare tutto quello che è reso possibile dalle nostre conoscenze scientifiche e dalle applicazioni tecnologiche che ne conseguono. Questo stesso dilemma è alla base dell'enunciazione, difficile talvolta da interpretare in termini pratici, del cosiddetto *principio di precauzione* nell'ambito della *Convenzione per la biodiversità (CbD)*, scritta a *laterale* del Congresso di Rio de Janeiro del 1992, che costituisce il punto di partenza del primo reale tentativo fatto da parte dell'intera umanità di darsi delle regole di valore universale nei riguardi degli interventi sulla natura e sui suoi componenti. Il principio di precauzione di fatto modifica profondamente il modo di concepire e di attuare la prevenzione. Prima della Convenzione, infatti, era implicito che non si dovesse compiere alcuna azione di cui si fosse dimostrato il rischio. Nella Convenzione invece si afferma la necessità di non compiere atti di cui non si sia dimostrata l'assenza di rischio. Il dibattito su questo punto è del tutto aperto per diverse ragioni. In primo luogo la Convenzione non è coercitiva in quanto tale e di fatto, come vedremo in seguito, contrasta con una serie di

atti vincolanti ratificati in altre sedi. Inoltre, alcuni paesi, primi fra tutti gli Stati Uniti, non l'hanno ratificata. Infine, la dimostrazione di assenza totale di rischio è particolarmente difficile da raggiungere quando si tratta di prodotti i cui effetti sono in parte intrinsecamente poco prevedibili. Questa condizione, come apparirà chiaro al lettore che abbia compreso le caratteristiche essenziali della vita discusse nel capitolo 1, è in particolare tipica degli esseri viventi, che sono tali proprio perché dotati della capacità di reagire in modo attivo a qualsiasi tipo di evento esterno o interno. È chiaro quindi che vanno ancora definite le regole reali di applicazione del principio di precauzione nel caso degli ogm, che essendo una combinazione di geni non ancora sperimentata in natura hanno un livello di imprevedibilità alto. Sulle regole discuteremo più a fondo nel capitolo 5. Vediamo invece ora in dettaglio quali sono le conseguenze e i pericoli possibili degli ogm che siamo già in grado di produrre e di immettere nell'ambiente e sul mercato. Sia ben chiaro che parlare dei rischi dei prodotti attuali ci aiuta a risolvere eventuali problemi solo a questi connessi, e non per i possibili prodotti futuri di cui ovviamente non sappiamo ancora nulla. Ribadisco quindi che non si tratta di giudicare, nel bene o nel male, tutti gli ogm sulla base dei prodotti presenti ma di lavorare sempre caso per caso.

I rischi diretti

Per rischi diretti intendiamo qui quelli provocati dagli ogm in quanto tali e non derivanti da effetti secondari dovuti al loro utilizzo. I primi da citare da questo punto di vista sono ovviamente i rischi derivanti dalla volontà stessa di chi ha «costruito» un organismo geneticamente modificato allo scopo deliberato di recare danno alle persone o all'ambiente. Fanno parte di questa categoria i rischi insiti nell'esistenza di armi biologiche costruite mediante le tecniche di ingegneria genetica. Come si

è visto queste sono armi micidiali, ufficialmente in possesso degli Stati Uniti da almeno quindici anni e senza dubbio presenti negli arsenali di molti altri paesi, la cui esistenza è nota a tutti ma stranamente non fa parte delle preoccupazioni più diffuse fra la gente comune. E del resto estremamente difficile controllare l'esistenza e l'entità di un pericolo reale, in quanto le armi biologiche sono coperte da segreto militare e ufficialmente vietate dalle convenzioni internazionali. Va anche detto che non esiste nessuna prova certa del loro eventuale uso in una delle guerre che sono state combattute, anche se ci sono alcuni sospetti su quanto è avvenuto durante la guerra nel Golfo e in particolare sulle cause di un numero molto elevato di casi di una non ben definita sindrome rilevata in militari degli Stati Uniti e di paesi alleati impegnati in quella impresa. È noto infatti che i militari furono vaccinati contro un batterio, il botulino, che produce una tossina letale, ma non è infettivo. Il gene per la tossina è stato invece usato per la costruzione di armi con il metodo descritto nel capitolo 3.

Come abbiamo già ricordato, i batteri produttori di farmaci che vengono impiegati a uso terapeutico per l'uomo o per gli animali non sembrano avere alcun potenziale pericolo diretto, naturalmente a patto che vengano mantenuti in condizioni controllate per evitare che possano diffondersi nell'ambiente, secondo i dettami della direttiva europea che si occupa di questo in modo specifico. Infatti gli ogm batterici non vengono utilizzati direttamente, ma solo per la produzione di proteine che saranno poi purificate.

Nessun pericolo diretto proviene dagli animali geneticamente modificati, almeno per ora, non fosse altro che per il fatto che in genere sono più deboli delle loro controparti «normali» e che, comunque non ne esistono in commercio per uso alimentare. In lista di attesa per un uso alimentare sembra esserci solo un salmone gigante nel quale è stato inserito un gene per l'ormone della crescita. Qui i rischi potenziali deriverebbero dalla possibile aggressività del salmone verso gli altri componenti

dell'ecosistema e, d'altra parte, dagli effetti negativi su chi lo mangia, dovuti appunto all'eccesso di quell'ormone che fra l'altro da noi è vietato somministrare ai vitelli per i pericoli che comporta. Vi sono poi bovini e altri animali domestici in cui sono stati inseriti geni umani per produrre sostanze a uso farmacologico, con la stessa logica usata per i batteri di cui abbiamo detto precedentemente. Infine si stanno studiando animali modificati in modo che i loro tessuti non diano reazioni di rigetto se trapiantati nell'uomo. Quest'ultima possibilità è mirata al cosiddetto xenotrapianto, il trapianto di organi da animali all'uomo, per ora reso impossibile proprio dalla probabilità molto alta che vi sia una reazione immunitaria di rigetto. In questo caso va anche notato che uno degli aspetti negativi di questo tipo di operazioni è il rischio che dall'organo trapiantato all'essere umano curato si trasmettano eventuali virus patogeni che potrebbero poi infettare altre persone e diffondersi per la prima volta nella nostra specie.

E veniamo alle piante, ormai da diverso tempo nell'occhio del ciclone. Ricordiamo che soltanto due sono i caratteri alterati nell'oltre 95% delle piante geneticamente modificate: resistenza ai diserbanti e resistenza agli insetti e che in ambedue i casi i geni inseriti sono di origine batterica e contengono l'informazione o per un enzima che distrugge il diserbante o per una tossina insetticida non pericolosa per l'uomo. Esistono anche in questo ultimo caso diverse varianti del gene in questione, ognuna delle quali è tossica per diversi gruppi di insetti. L'unico pericolo per l'uomo proveniente da queste proteine è l'induzione di reazioni allergiche in chi le mangia. È per questo che il mais starlink, prodotto dalla Aventis, una grande multinazionale europea, è stato proibito per motivi di sicurezza negli Stati Uniti. Questo provvedimento ha provocato danni per un valore stimato attorno ai 100 milioni di dollari dalla Aventis, ma che secondo la stima delle altre multinazionali del settore è arrivato a 1 miliardo di dollari. Qualche problema potrebbe esserci inoltre per insetti innocui, ma affini

a quello dannoso, che secondo alcuni verrebbero danneggiati dalla proteina tossica perché appartenenti a specie simili a quella del parassita. Mentre dati che sembravano suggerire una tossicità per la farfalla *Monarca* sono stati successivamente smentiti, sembrano essere abbastanza affidabili esperimenti che indicano una maggiore mortalità di insetti predatori dei parassiti in presenza della tossina. Anticipiamo che un altro potenziale pericolo più indiretto per la salute dell'uomo deriva dall'obiettivo per il quale sono state «costruite» le piante resistenti a diserbanti, cioè quello di usare i diserbanti stessi anche durante la vita della pianta coltivata, cosa impossibile naturalmente se anche questa fosse uccisa dall'erbicida. Il potenziale pericolo è dovuto semplicemente al fatto che se il trattamento viene effettuato in prossimità della raccolta, residui dannosi dei diserbanti potrebbero essere presenti nel prodotto finito. Questo pericolo invece non esiste se il trattamento viene fatto prima della germinazione, come si fa nel caso delle piante suscettibili, perché batteri e funghi presenti nel terreno distruggono in poco tempo la molecola tossica con cui viene trattato. Vi è infine un potenziale pericolo per la salute umana, sul quale le opinioni sono contrastanti, così come i risultati degli esperimenti che sono stati fatti in proposito. Il rischio potenziale deriva dal fatto che quando si fa una trasformazione solo in poche piante è stato realmente integrato il gene voluto. Senza ulteriori accorgimenti quindi si dovrebbe aspettare di avere la pianta adulta e magari fruttificante per selezionare gli individui veramente transgenici. Per ovviare alla perdita di tempo e di denaro allora si inserisce anche un gene (ad esempio una resistenza ad antibiotici) il cui effetto è immediatamente visibile nel materiale trasformato che diventa anch'esso resistente. Il potenziale pericolo di questa operazione deriverebbe dal fatto che se qualcuno mangia la mela trasformata ingerisce anche il Dna per la resistenza all'antibiotico che, se resta intatto per un tempo sufficiente nell'apparato digerente, potrebbe essere trasferito non tanto all'ospite umano, che non

incorpora Dna in questo modo, quanto a eventuali batteri presenti normalmente nel nostro apparato digerente.

Questo fatto di per sé non è dannoso, ma potrebbe comunque contribuire a rendere alcuni batteri resistenti ad antibiotici; alcuni batteri che potrebbero passare il carattere anche a patogeni. I dati in merito sono contrastanti per cui ci resta il dubbio, che sarà fugato solo quando i geni per la resistenza agli antibiotici non saranno più utilizzati. Questo avverrà molto presto, per la entrata in vigore della direttiva 18/2001 di cui discuteremo in seguito. Resta un'altra fonte potenziale di pericolo, di difficile valutazione. Questa deriva dal fatto, già citato, che quando inseriamo un gene in un organismo non sappiamo dove si inserirà e quindi se inattiverà o meno geni preesistenti, in quante copie sarà introdotto, se verrà integrato nella sua interezza o sarà modificato durante il processo. Esiste quindi la possibilità che vi sia un cambiamento nel metabolismo dell'ospite che porti al cambiamento delle caratteristiche qualitative del prodotto o anche alla sintesi eccessiva di un prodotto dannoso. Per fare un esempio, la patata sintetizza la solanina, composto tossico, solo nella parte aerea ma non nel tubero. È in teoria possibile che l'inserzione del transgene nella zona regolatrice della solanina modifichi l'espressione del gene rendendo tossiche le patate. Tutto ciò naturalmente si può evitare semplicemente sottoponendo i prodotti ai controlli necessari come si fa normalmente nel caso dei farmaci e in quello del controllo di qualità nei prodotti agricoli forniti di marchio.

Questo è quanto si può dire per i prodotti ora in commercio dal punto di vista del danno immediato. Dei futuri si sa abbastanza poco ma non c'è dubbio che le piante produttrici di farmaci presentino pericoli molto maggiori di quelli, solo potenziali degli attuali prodotti. Il pericolo in quel caso consiste nel fatto che il polline delle eventuali pgm potrebbe fecondare piante normali della stessa specie e renderle quindi produttrici di farmaci. Ci si troverebbe quindi a mangiare medicine non necessarie e quindi veramente dannose. Il pericolo qui può

essere eliminato solo coltivando in serra chiusa il materiale geneticamente modificato perché la coltivazione con precauzioni, come vedremo, non permette la cosiddetta «tolleranza zero» senz'altro necessaria in questo caso.

I rischi per l'ambiente

Se immessi nell'ambiente gli *ogm* interagiscono con gli altri componenti dell'ecosistema in cui vengono inseriti. Visto che almeno in questo momento non ci sono sul mercato animali transgenici a uso alimentare, ci limiteremo a parlare delle piante, e delle loro interazioni con gli *agro ecosistemi* in cui vivono. Le interazioni possibili sono con batteri e funghi e con altre piante. Batteri e funghi possono costituire delle simbiosi e cioè «stabilire un patto di aiuto reciproco» con le piante. Questo avviene con funghi detti micorrize che vivono nelle radici delle piante e si ramificano all'esterno permettendo una sorta di comunicazione fra piante diverse. Anche molti batteri come quelli che fissano l'azoto formando dei tumori benigni nelle radici o vivendo vicino ad esse sono simbiotici. Ora, se il materiale genetico non può passare da batteri e micorrize alle piante non è tuttavia sicuro che questo trasferimento non possa avvenire in senso inverso, cioè dalle piante ai microrganismi. La cosa non è stata mai dimostrata definitivamente, ma micorrize e batteri sono in stretto contatto con cellule vegetali anche morte ed è stato ampiamente provato che il Dna dei resti vegetali dopo la raccolta, specialmente se il terreno è argilloso, viene conservato a lungo pressoché intatto. Non c'è tuttavia ancora alcuna dimostrazione che la trasformazione avvenga nel terreno anche se si è provato che può avvenire nel laboratorio. La cosa, se vera, non sarebbe completamente irrilevante se si pensa che i geni per la tossina batterica insetticida e quelli per la resistenza ad antibiotici potrebbero in teoria essere incorporati nel terreno e provocare problemi per un eventuale scambio con

altri batteri. I geni per la tossina batterica insetticida potrebbero avere un'azione tossica su larve di insetti presenti nel terreno o comunque modificare la composizione degli *ecosistemi* microbici. Ci sono anche alcuni esperimenti che dimostrerebbero che questo avviene anche per azione degli essudati delle piante transgeniche. Del resto gli effetti sull'ambiente, positivi e negativi, possono anche derivare non tanto dalle *pgm* stesse quanto dalle pratiche colturali che sono ad esse associate. A questo proposito va citato un lavoro molto accurato effettuato da una serie di laboratori inglesi sotto l'egida della Royal Society e pubblicato nell'ottobre 2003. I ricercatori britannici hanno paragonato lo stato della fauna e flora di una serie di *agroecosistemi* coltivati con soia, colza e mais resistenti ad erbicidi o con varietà e tecniche tradizionali. Il risultato è stato che mentre nel caso del mais i danni alla flora e fauna spontanee erano inferiori a quelli dell'agricoltura convenzionale il risultato delle coltivazioni transgeniche con soia o colza era nettamente negativo. Ho citato questo risultato come prova seria – perché compiuta in modo assolutamente imparziale – del fatto che la valutazione di rischio e di impatto ambientale debba essere fatta non solo prodotto per prodotto ma anche ambiente per ambiente.

Se passiamo adesso agli effetti delle *pgm* questi possono derivare dal trasferimento ad altre piante per incrocio naturale dei geni introdotti artificialmente. Come abbiamo già visto nel capitolo 2, la capacità delle piante coltivate di fecondare non solo altri individui della stessa specie, ma anche di specie diverse è nota, tanto è vero che questo processo naturale viene ampiamente utilizzato da molto tempo per trasferire caratteri utili da specie selvatiche a quelle di uso agricolo a loro vicine dal punto di vista genetico. Il controllo del trasferimento spontaneo di geni non è tuttavia facile da attuare in particolare nel caso delle specie che, come il mais, diffondono il loro polline con il vento che lo può trasportare a distanze consistenti, soprattutto se il clima è, appunto, ventoso. In ambedue i casi il problema va affrontato con serietà *ogni* per *ogni*, tenendo conto

del fatto che l'entità di eventuali modificazioni degli agroecosistemi dipende da quale gene viene introdotto, dall'effetto che ha sulle piante che ne diventano ospiti, in particolare per quanto riguarda le loro interazioni con gli altri componenti dell'ecosistema. Due criteri fondamentali devono essere presi in considerazione: la capacità «vitale» e in particolare riproduttiva della pianta in questione e, legato in parte a questo parametro, il suo livello di competitività con gli altri organismi. Se la modificazione indotta ha aumentato il vigore, la sua capacità riproduttiva, la resistenza a patogeni o ad altre fonti di stress della pianta, questa potrebbe diventare, almeno in teoria, infestante per le altre piante che saranno coltivate in seguito sullo stesso terreno o comunque modificare l'equilibrio dell'agro-ecosistema. Se, ad esempio, la pianta transgenica è un tipo di mais resistente agli insetti e ne restano dei semi sul terreno dopo la raccolta, la capacità competitiva delle piante che ne nascono sarà aumentata rispetto al tipo non trasformato in caso di infestazione. Le piante di mais transgenico possono cioè comportarsi come infestanti in un campo coltivato con una specie diversa, ma colpita dall'insetto a cui sono resistenti. Un altro effetto potenziale negativo è quello di un'eventuale influenza sull'equilibrio che esiste fra gli organismi che vivono a stretto contatto con la pianta. È possibile, anche se non è stato dimostrato, che sostanziose tossiche prodotte dalla pianta in seguito alla modificazione genetica siano dannose non soltanto all'organismo patogeno contro il quale sono state introdotte, ma anche ad altri organismi affini a questo. È anche possibile però che il fatto stesso che un patogeno venga eliminato per la presenza di una tossina specifica favorisca la riproduzione di altri organismi potenzialmente dannosi alla pianta coltivata. I patogeni che attaccano una pianta infatti appartengono a diverse specie e sono in continua competizione fra di loro per il cibo. Se un patogeno viene distrutto dalla tossina gli altri se ne avvantaggiano e possono a loro volta diventare pericolosi. Questo è un fenomeno che è stato osservato in una ricerca effettuata recentemente

dall'Istituto del cotone della Repubblica popolare cinese ad Anyang in cui si è visto che l'assenza della dannosa larva di una farfalla (un lepidottero) detta il *bollworm* del cotone (il verme del bocciolo), causata dalla presenza nella pianta di una tossina batterica specifica, favorisce una serie di predatori appartenenti a un'altra famiglia di insetti, detti imenotteri, che sono resistenti a quella tossina. Questo fatto non determina danni paragonabili a quelli provocati dal *bollworm* che si mangia tutto il cotone, ma diminuisce comunque il vantaggio indotto dalla modificazione genetica.

Nel caso che il gene da noi artificialmente introdotto venga trasferito ad altre piante, le conseguenze sono diverse, soprattutto per quanto riguarda gli effetti sull'agricoltura, a seconda che i nuovi ospiti appartengano alla stessa specie della pianta coltivata o a specie selvatiche affini presenti nello stesso ecosistema. Nel primo caso, il pericolo della trasformazione spontanea può essere la presenza di piante geneticamente modificate in campi in cui non dovrebbero esserci. Questo può porre problemi all'agricoltore che li coltiva se la sua scelta, dettata da motivi economici (il prodotto transgenico non è sempre bene accetto) o etici (ad esempio nel caso dell'agricoltura biologica), è stata quella di evitare materiale geneticamente modificato. Fra l'altro, come vedremo meglio in seguito, secondo la normativa di controllo dei prodotti di ingegneria genetica, chi li coltiva è costretto a denunciare il fatto e, se non lo fa, può incorrere in pene pecuniarie e anche detentive. Nel secondo caso, pericoli specifici possono essere rappresentati dall'acquisizione di un carattere (ad esempio la resistenza a diserbanti) da parte di piante di specie affini. Il nuovo ospite del gene così modificato può diventare resistente al diserbante e quindi non eliminabile con i trattamenti chimici. Questa stessa pianta può acquistare comunque una maggiore competitività nell'agroecosistema agricolo in cui i trattamenti danneggiano solo le piante non trasformate, quindi non resistenti. Se avviene questo, l'agroecosistema viene modificato a favore delle piante

affini a quella coltivata diventate resistenti e a svantaggio delle altre. Tutto questo naturalmente non è detto che abbia effetti catastrofici, ma può comunque modificare la dinamica dell'evoluzione degli ecosistemi o quella delle specie interessate. Che l'evoluzione di interi generi possa essere modificata da un gene «alieno» è stato dimostrato da uno studio pluriennale recentemente pubblicato dal nostro gruppo fiorentino. L'idea è venuta agli autori dal risultato ottenuto in ricerche precedenti, da cui è risultato che alcuni geni di un batterio, l'*Agrobacterium rhizogenes*, molto simile all'*Agrobacterium tumefaciens*, usato come vettore per operazioni di ingegneria genetica, sono presenti in una pianta del genere nicotiana, lo stesso genere a cui appartiene la specie nicotiana tabacum, il tabacco. I geni batterici inseriti modificano l'equilibrio ormonale delle piante. Dato che la modificazione dei livelli ormonali provoca profondi cambiamenti nello sviluppo e incide fortemente sulla vita sia delle piante che degli animali, si è voluto vedere se l'operazione di «ingegneria genetica naturale», compiuta probabilmente molti milioni di anni fa nelle piante di nicotiana, ha modificato o no l'evoluzione di quel genere. Con metodi molecolari su cui non ci soffermiamo si è allora fatta una indagine per vedere se i geni batterici sono presenti in altre specie di nicotiana, oltre che in quella in cui sono stati trovati per la prima volta. Si sono così trovati geni del tipo cercato in molte altre specie, ma non in tutte. Non solo: le piante che hanno conservato fino a ora il Dna batterico tendono a formare facilmente radici, mentre le altre formano con più facilità gemme e foglie e i due gruppi sono diversi anche per altre caratteristiche con ogni probabilità legate alla presenza del materiale genetico batterico. Si può quindi dire che la modificazione genetica indotta probabilmente molti milioni di anni fa dall'avo del batterio attuale ha profondamente modificato le caratteristiche fisiologiche delle piante ospiti, per cui è stata mantenuta soltanto in quelle che ne erano avvantaggiate. Altre specie hanno «scartato» i geni alieni, a loro non favorevoli, probabilmente perché vivevano in ambienti diversi

dalle prime. In questo modo di fatto, l'introduzione dei geni batterici ha addirittura creato una «spaccatura» del genere nicotiana dividendolo in due gruppi ben distinti di specie. Quelle che potrebbero essere definite come le prime piante geneticamente modificate nella storia si sono evolute anche in funzione dei geni introdotti «artificialmente» dal batterio e ne sono state fortemente influenzate tanto da staccarsi dalle altre. Va da sé che questo non ha impedito al genere nicotiana di sopravvivere, tanto è vero che le specie che attualmente contengono i geni che prima erano alieni e poi si sono adattati al genotipo della pianta stanno bene e li conservano come se fossero veramente parte del loro corredo ereditario da sempre. Ciò significa che non ci si deve necessariamente spaventare del cambiamento, ma che comunque i suoi effetti devono essere tenuti nel dovuto conto, anche perché potrebbero influenzare la storia futura degli esseri viventi per molto, anche per moltissimo tempo in modo anche drastico.

Questo ci porta a ragionare su una modificazione della composizione della vita sulla terra che senza dubbio sarebbe dannosa per il futuro e ne potrebbe addirittura minare l'esistenza, la perdita della biodiversità. Come abbiamo visto (capp. 1 e 2), è importante per la sopravvivenza che ci sia diversità genetica all'interno degli individui (è bene avere più geni possibili presenti in due copie diverse), fra individui della stessa specie, fra le specie negli ecosistemi e nella biosfera. Questo è importante anche per l'agricoltura, per una serie di ragioni. Innanzitutto perché piante coltivate e animali allevati geneticamente molto simili fra loro vengono più facilmente danneggiati dalle avversità. Ne sanno qualcosa gli irlandesi che nell'Ottocento sono morti a centinaia di migliaia, perché le loro piante di patata, a quei tempi fonte primaria di nutrimento, venivano attaccate da un fungo patogeno al quale nessuna era resistente dato che erano tutte di una sola varietà suscettibile. Fenomeni come questo sono avvenuti e avvengono tuttora, specialmente quando le piante coltivate vengono propagate «vegetativamente»;

cioè per pezzi di tubero o per talea o per innesto di gemme, tutte derivanti da un individuo solo. Sarebbe lo stesso anche se gli animali domestici venissero tutti clonati. Il pericolo però esiste anche quando la propagazione è di tipo sessuale, ma la variabilità è ridotta, perché le piante o gli animali considerati non adatti per il mercato non vengono utilizzati per la riproduzione. Questo avviene da sempre, ma il processo si è accelerato in modo impressionante negli ultimi decenni tanto da fare temere seriamente per la riserva sempre più ristretta della variabilità di cui ancora disponiamo.

Dei pericoli derivanti dalla distruzione della variabilità delle piante ed animali di uso agricolo il mondo si è accorto fino dai primi anni '60. Fu allora fondata, come vedremo meglio nel capitolo successivo, una rete di conservazione della variabilità genetica (il «germoplasma») nei luoghi di origine delle piante coltivate dove ancora restava variabilità allo stato naturale. Questo è molto importante soprattutto in un momento come questo di grande cambiamento della struttura dell'agricoltura mondiale. Dai primi anni del secondo dopoguerra sulla base di una migliore conoscenza della chimica e della fisiologia delle piante e degli animali, l'agricoltura è stata indirizzata verso un aumento quantitativo della produzione, concentrando le colture nelle zone a massima fertilità e soprattutto utilizzando sostanze chimiche e la meccanizzazione come sostituti delle capacità biologiche spontanee delle piante e degli animali. In altre parole si è pensato di poter contrastare per un tempo indefinito l'impovertimento dei terreni derivante dal loro sfruttamento con la somministrazione di fertilizzanti chimici e di poter utilizzare piante selezionate per la produttività ma non per la resistenza alle avversità (in particolare determinate da diversi tipi di agenti patogeni) supplendo alle carenze con trattamenti insetticidi, antibatterici e antifungini. Per un periodo di tempo consistente questa politica ha indubbiamente dato risultati molto positivi. Le nuove varietà produttive, selezionate sulla base della variabilità allora esistente anche in quei centri internazionali coordi-

nati dalla Fao (Food and agriculture organization) che erano stati fondati proprio per mantenere la variabilità naturale e distribuite gratuitamente ai paesi in via di sviluppo, sono state la base della cosiddetta «rivoluzione verde». Questa è senza dubbio servita a combattere la fame in molti paesi del Sud del mondo e in particolare in Asia e in Sud America. Non in Africa purtroppo, perché i paesi africani, privi di industria chimica e di capitali, non sono riusciti a utilizzare i nuovi metodi e anzi hanno dovuto subire le ripercussioni negative derivanti dalla perdita di varietà locali e dall'abbandono delle pratiche agricole tradizionali. La «rivoluzione verde» con il suo incredibile incremento di produzione è purtroppo finita, anche a causa del rapido aumento dei costi della nuova agricoltura e dell'impovertimento e della riduzione dei terreni disponibili, dovuti a pratiche agricole non adatte a conservare la fertilità naturale. Nel Sud del mondo questo fatto sta provocando una diminuzione progressiva della produzione pro capite e sta riportando indietro alcuni paesi che pure avevano tratto profitto dalla rivoluzione verde. In India, ad esempio, secondo fonti attendibili si sta tornando alla situazione degli anni '40 del 1900 con un incremento di morti per fame e, ultimamente persino di suicidi. L'impossibilità di fare fronte ai costi di produzione crescenti delle varietà provenienti dai paesi sviluppati non può purtroppo più essere bilanciata dall'utilizzazione delle vecchie varietà che sono andate perse perché non competitive, anche se capaci, data la loro grande variabilità, di produrre qualcosa in tutte le condizioni. Il Nord del mondo e in particolare l'Europa d'altra parte si sono accorti del continuo aumento delle sovvenzioni necessarie per mantenere in qualche modo in vita i sistemi agricoli e hanno, almeno formalmente, cambiato politica, favorendo con delle sovvenzioni gli agricoltori che usano meno chimica ed energia abbassando l'impatto ambientale e riducendo i costi. Tuttavia ai cambiamenti repentini delle politiche non sono seguiti atti sufficientemente concreti per attuarle, anche perché, anche in questa parte del pianeta, le scelte fatte in

passato hanno impoverito la variabilità genetica esistente, che è necessaria a costruire nuove varietà in grado di adattarsi ai cambiamenti dell'ambiente. Ecco alcune cifre: nel 1959 in India si coltivavano 30.000 varietà di riso, ma nel 1992 il 75% della produzione derivava da meno di dieci varietà e lo stesso era successo nello Sri Lanka in cui si era scesi da 2.000 a sole 5 varietà nello stesso arco di tempo. Ad esempio, nel 1992 il 50% della produzione di grano era dato da 4 varietà, il 75% dei raccolti di patate da 4 varietà, il 50% del cotone da 6, un processo che continua tuttora, come dimostra ad esempio il fatto che per gli animali domestici sono attualmente in pericolo di estinzione 2.255 razze, 740 sono già estinte e si calcola che se ne perdano due alla settimana. Su questo fenomeno le biotecnologie non incidono positivamente se non altro perché le varietà trasformate sono poche per ragioni di costo della trasformazione e anche perché solo alcuni genotipi si trasformano facilmente. Ad esempio quasi il 90% della soia coltivata negli Stati Uniti è transgenica ed è costituita da meno di trenta varietà. Se il processo di omologazione delle varietà coltivate si dovesse estendere al resto del mondo evidentemente la riduzione della variabilità tenderebbe veramente a diventare catastrofica. Esiste anche un qualche pericolo diretto della coltivazione di piante transgeniche soprattutto se avviene nelle zone di conservazione del germoplasma. Un caso esemplare è quanto sta avvenendo in Messico, area di origine del mais in cui è presente non solo questa pianta ma anche un suo progenitore, il teosinte. Nel 2001 suscitò molto scalpore il reperimento di materiale transgenico proprio nelle zone di conservazione della variabilità, tanto che le grandi imprese biotecnologiche smentirono la cosa attaccando i ricercatori che avevano fatto la scoperta. Nel febbraio 2002 fu organizzata a Firenze, all'Istituto agronomico per l'oltremare, un organismo che si occupa attivamente della biodiversità, un incontro a cui furono chiamati insieme rappresentanti del Messico, di nazioni contrarie agli ogm come l'Etiopia ed altri, Syngenta – una delle più grandi

produttrici di piante transgeniche – ed esperti delle opposte convinzioni. Alla fine si giunse ad una dichiarazione comune in cui si accettava come possibile il passaggio di geni dal mais coltivato alla variabilità conservata e ci si chiedeva quale effetto avrebbe potuto avere il trasferimento genico spontaneo sulle popolazioni naturali. Verso la fine del 2003 lo stesso Governo messicano ha definitivamente confermato la presenza di inquinamento in praticamente tutti i suoi stati componenti, e negli anni dal 2001 al 2003 sono stati pubblicati numerosi studi che confermano, anche se in piante diverse dal mais, una prevedibile diversa capacità riproduttiva delle piante transgeniche resistenti ad insetti rispetto a quelle naturali in presenza di infestazione. Le pgm quindi ovviamente non uccidono le altre piante ma i geni che portano, a conferma del loro buon funzionamento, le rendono più fertili e quindi in grado di affermarsi anche in ambiente naturale a scapito della variabilità esistente, fenomeno a questo che andrebbe quindi apertamente contrastato. Sulle ragioni di quanto sta avvenendo e sulle politiche economiche perseguite e da perseguire torneremo più ampiamente nel prossimo capitolo.

La prevenzione

La discussione sulla prevenzione dai rischi degli ogm è iniziata agli albori delle applicazioni delle tecniche dell'ingegneria genetica, nei primi anni '70, ed è stata promossa per la prima volta nella storia della scienza dagli stessi ricercatori che avevano inventato la nuova tecnologia. Fu infatti ad Asilomar, negli Stati Uniti, nel 1974, che si riunì la prima conferenza sulla prevenzione dei rischi derivanti dagli ogm per proporre l'elaborazione di normative di controllo dei rischi per la salute e per l'ambiente. Furono infatti gli Stati Uniti i primi a dotarsi di una normativa di questo genere alla fine degli anni '70. In questo primo intervento di regolamentazione l'attenzione era soprat-

tutto rivolta a prevenire la produzione di prodotti nocivi per la salute umana, visto che all'epoca non esistevano né piante né animali geneticamente modificati. Il dibattito si è aperto invece più tardi in Europa, essenzialmente quando i primi ogm (si trattava allora di batteri produttori di farmaci) cominciarono ad affacciarsi sul mercato. A differenza di quanto era avvenuto precedentemente negli Stati Uniti, in cui solo una piccola minoranza aveva posto il problema in termini drammatici e aveva attaccato duramente le applicazioni delle nuove tecnologie, in Europa la discussione, da subito ampia e vivace, ha riguardato essenzialmente la specificità delle caratteristiche degli ogm rispetto agli altri esseri viventi da tempo in commercio (microorganismi produttori di antibiotici e altre sostanze utili, piante e animali selezionati, ecc.). Lo sviluppo di normative di controllo specifiche sarebbe stato infatti necessario per una categoria specifica di prodotti industriali come gli ogm, solo se le caratteristiche di questi fossero state riconosciute diverse da quelle di altri materiali già coperti da provvedimenti legislativi. In sintesi l'argomento di chi non considerava necessaria una regolamentazione specifica per gli ogm consisteva (e consiste) nell'affermare che gli ogm non sono qualitativamente diversi dagli altri esseri viventi impiegati nella produzione, cioè quelli che possono essere selezionati dall'uomo con le tecniche tradizionali. L'argomentazione opposta partiva (e parte) dal fatto che nel caso degli ogm i geni introdotti non sono «coadattati» con il genoma ospite e quindi gli ogm hanno un maggior livello di imprevedibilità di cui bisogna tenere conto. Dopo accese discussioni quest'ultima è stata la posizione vincente. Essa è alla base delle normative attualmente in vigore, precedute in Italia da proposte mai discusse in Parlamento fra cui un disegno di legge, che anticipava nei contenuti le direttive europee poi adottate, elaborato da Cesare Donnhauser, Chicco Testa, Paolo Castagnola e Marcello Buiatti, e presentato nel 1987 dall'allora onorevole Chicco Testa. Fino al 2003 la prevenzione si basava essenzialmente su due direttive europee di base (la 219/90 e la

220/90), recepite anche dal nostro paese, e su altre direttive e alcuni regolamenti che ne derivano. Per quanto riguardava le piante immesse nell'ambiente le direttive sono rafforzate dai tre regolamenti 1139/98, 49/2000, 50/2000 che impongono, anche se ancora solo per alcuni prodotti, l'etichettatura di quelli contenenti Dna o proteine introdotti mediante le tecniche del Dna ricombinante.

Nel caso degli alimenti, la direttiva relativa (258/97) rimaneva alla 220/90, ma dichiarava espressamente che la soia e i mais geneticamente modificati non sono «equivalenti» agli alimenti non modificati: quindi ne prevedeva l'etichettatura, nel caso in cui il numero di transgeni (geni introdotti artificialmente) fosse superiore all'1% dei geni presenti normalmente. La nuova direttiva, che si sostituisce alle precedenti, la 18/2001, ha alcune caratteristiche fortemente innovative. Anche se mantiene alcune norme già previste. Fra queste la notifica obbligatoria della immissione nell'ambiente, per sperimentazione o commercializzazione di ogm e anche per la sperimentazione in luogo chiuso.

La notifica deve essere inviata all'autorità competente a livello nazionale che nel nostro paese è il ministero della Sanità. Questo si avvale di un Comitato interministeriale per le biotecnologie (Cib) di cui fanno parte esperti nominati dallo stesso ministero della Sanità, che ne ha il coordinamento, dal ministero delle Politiche agricole e forestali e dal ministero dell'Ambiente per le loro competenze specifiche, in particolare per quanto riguarda gli ogm impiegati in agricoltura. La notifica deve essere corredata di una descrizione dettagliata dell'ogm in tutte le sue componenti molecolari, delle possibili fonti di rischio, che devono derivare da esperimenti condotti dal produttore quando non ci siano dati esaurienti in letteratura (il che avviene praticamente sempre), delle misure adottate per il contenimento e per la prevenzione dei rischi potenziali.

L'approvazione del rilascio deve adesso essere concertata a livello europeo e la decisione finale, estesa automaticamente a

tutta la UE, è presa da un apposito organismo dell'Unione. Nel caso delle pgm viene istituito un apposito registro in cui sono annodate tutte le immissioni autorizzate. Il permesso concesso dura solo 10 anni e può essere revocato anche prima in caso di danno accertato. Viene inoltre fatta una netta distinzione fra immissione a scopo di ricerca e sviluppo (parte B della Direttiva) e commercializzazione (parte C). A partire dal 2004 non devono più essere introdotti geni per la resistenza ad antibiotici ad evitare i pericoli di cui abbiamo discusso precedentemente. Tuttavia probabilmente le innovazioni più importanti sono costituite dalla «etichettatura», dalla «tracciabilità» e dal «principio di coesistenza». Diventa infatti obbligatorio etichettare come contenenti ogm i prodotti alimentari e le sementi che ne contengano una quantità inferiore allo 0,9%. Sotto questa quantità diventa possibile apporre una etichetta di «libero da ogm». Questa regola è frutto di una lunga discussione non ancora terminata per almeno due ragioni. Innanzitutto, se si semina un campo di mais con lo 0,9% di semi ogm, inevitabilmente le piante che ne derivano spargeranno i transgeni su una notevole quantità di piante dello stesso campo superiore allo 0,9% e potranno anche inquinare campi vicini tenuti da agricoltori che proprio non vogliono piante transgeniche. In secondo luogo agli agricoltori biologici è vietato vendere prodotti che non siano del tutto immuni da ogm; problemi analoghi si pongono per i materiali con marchio di qualità e per le sementi delle collezioni varietali autorizzate. Una attuazione rigida della direttiva potrebbe quindi provocare un danno irreparabile, ad esempio, all'agricoltura italiana di cui quella biologica è ormai una parte consistente e che si basa molto su prodotti di qualità venduti ad alto prezzo.

La tracciabilità invece, richiesta per i prodotti alimentari, consiste in una serie di analisi che permettono di risalire all'origine di ogni prodotto seguendolo durante tutto il percorso dal campo al prodotto finito (ad esempio dalla pianta di mais al cioccolato che contiene i derivati di questa pianta). Il principio

di coesistenza infine stabilisce che in ogni paese devono coesistere filiere transgeniche con prodotti non transgenici (che contengono, come si è detto meno dello 0,9% di ogm). Questo principio che è stato emesso per dare ai cittadini la libertà di scegliere quale prodotto acquistare è, in quanto tale, quasi unanimemente accettato ma si pongono forti dubbi sulla sua applicabilità. Le ragioni del dubbio sono molte e, a parere di chi scrive, consistenti. Il dubbio del resto è stato confermato ufficialmente da ricerche eseguite dal Joint Research Center di Ispra e del governo danese. I dati delle due serie di sperimentazioni e simulazioni delle situazioni previste dalla direttiva concordano nell'affermare che, in presenza di un 5-10% di area coltivata è praticamente impossibile, se non a costi non sostenibili per gli agricoltori, tenere separate le due filiere, almeno nelle condizioni dell'agricoltura europea. La ragione di questa conclusione è che il polline delle piante a fecondazione incrociata come il mais si diffonde con il vento e anche nel caso di materiale ad autofecondazione viene trasportato dagli insetti. Negli Stati Uniti, che hanno aziende molto grandi ed aree immense coltivate con la stessa pianta, la fecondazione di piante non ogm con polline transgenico può essere evitata mantenendo ampie fasce di protezione intorno alle colture pgm. In Europa, data la dimensione aziendale molto più ridotta la cosa è praticamente impossibile. L'unica soluzione a cui nel momento in cui scrivo si può pensare è mantenere zone senza ogm molto ampie, ad esempio con una estensione paragonabile alle nostre Regioni. Quelle che decidessero di non coltivare piante transgeniche potrebbero infatti provvedersi di larghe fasce di franchigia ai propri confini in cui non coltivare piante della stessa specie o usare metodi alternativi estesi di controllo del trasporto del polline sui cui dettagli non è il caso di entrare in questa sede. Naturalmente l'attuazione di tutte queste normative, e in particolare delle ultime citate, richiede controlli della presenza e della quantità di geni introdotti con le tecniche della ingegneria genetica nelle piante, negli animali, nei microrganismi

impiegati in agricoltura, nelle altre specie a cui potrebbero essere stati trasferiti, negli alimenti trasformati. Esistono metodi per individuare un gene di cui si conosca la sequenza. Una volta estratto il Dna da un organismo, vi è un procedimento che permette di copiare molte volte un gene noto, in modo da poterne verificare la presenza e la quantità. Il processo si chiama *Pcr* (*polymerase chain reaction*, reazione a catena della polimerasi). La sua attuazione richiede strumentazioni specifiche, dai costi alti, ma non proibitivi. A tutt'oggi non è ancora attiva su tutto il territorio nazionale una rete di controlli pubblici soddisfacente. Tuttavia, alcune Regioni hanno il servizio relativo già in funzione ed alcune grandi imprese di distribuzione alimentare vendono prodotti senza ombra di dubbi con gli erogatori di derrate alimentari che si impegnano a eseguire o far eseguire le analisi. Queste analisi vengono poi controllate da laboratori dell'impresa distributrice. È auspicabile quindi che sia esteso a tutto il paese il servizio di controllo con la collaborazione a livello regionale e locale degli enti preposti alla tutela della salute (i servizi sanitari regionali), dell'ambiente (le Agenzie regionali per l'ambiente, Arpa), nonché dei Dipartimenti agricoltura e delle Agenzie regionali di sviluppo agricolo.

Considerazioni bioetiche

L'ambito disciplinare della bioetica è tanto vasto da poter sembrare vago. Ad esempio, una parte delle considerazioni che ho fatto nel capitolo precedente e nei primi paragrafi di questo hanno anche un significato bioetico. Fanno parte della bioetica l'etica ambientale e i molti risvolti etici del diritto individuale e collettivo alla salute, così come le considerazioni riguardanti il benessere complessivo dei popoli e la qualità della vita individuale. Tuttavia in relazione agli sviluppi della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica devono essere affrontate alcune questioni che riguardano direttamente la nostra scala di valori e la

concezione che abbiamo di noi stessi in quanto individui liberi appartenenti a una collettività sociale. Forse è bene partire da quest'ultimo punto, che penso sia alla base delle nostre scelte future in tutti i campi che comportano la modificazione, in positivo come in negativo, della vita intesa in senso lato. Si sta facendo strada una nuova visione dell'umanità fortemente influenzata dall'immagine della scienza che ci viene trasmessa dai media attraverso ondate di notizie quotidiane, volte a suscitare sensazioni forti più che a informare le persone. I media sono molto stimolati dal fatto che quasi quotidianamente ci sono attacchi e accuse spesso molto aspri fra chi è favorevole e chi è contrario alle innovazioni in campo medico e biologico. I primi annunciano continuamente nuove scoperte che salveranno dalle peggiori malattie, elimineranno la fame dal mondo, miglioreranno radicalmente la situazione dell'ambiente, faranno aumentare il reddito e l'occupazione, i secondi mostrano quadri terrorizzanti in cui gli organismi assumono talvolta caratteristiche quasi magiche. Paradossalmente, spesso entrambe le posizioni tendono a presentare la scienza e la tecnologia come onnipotenti ed infallibili e scienziati e tecnologi come maghi buoni o cattivi ma che sono i soli comunque a detenere il potere di migliorare o peggiorare la condizione della vita umana modificando e trasferendo geni. Questo modo di vedere le cose si accorda con una concezione della vita secondo cui gli organismi sono fatti come le macchine, cioè possono essere scomposti in singoli pezzi che poi è possibile ricomporre in modo arbitrario, una volta noti i «segreti degli ingranaggi». Ci si aspetta che «chi sa leggere il Dna» sia poi in grado di prevedere fino nei minimi particolari il risultato di qualsiasi modificazione indotta nel patrimonio genetico, proprio come l'ingegnere può prevedere come sarà una macchina, una volta visto il progetto. L'opinione diffusa che tutto ciò che siamo noi esseri viventi dipenda dal Dna che ci è capitato di avere per assortimento casuale di quello dei nostri genitori, che cioè la nostra storia sia già definita all'inizio nei minimi particolari, genera una visione

distorta degli esseri umani, privati della loro peculiarità di esseri che cambiano continuamente, in particolare con le relazioni con i loro simili, e che sono quindi in grado di determinare, almeno in parte, la propria vita e quella degli altri. Ad alcuni questa concezione appare rassicurante, perché toglie ogni responsabilità verso se stessi e verso gli altri: al limite si potrebbe arrivare a dire che è inutile curare chi è ammalato se ha i geni per la malattia o educare chi è ignorante se ha quelli per la stupidità, che un ladro o un assassino non hanno colpa perché sono «comandati» dai loro geni. Non a caso siamo assillati dalle notizie del ritrovamento di questo o quel gene responsabile dei nostri comportamenti, notizie poi puntualmente smentite o che comunque non hanno conseguenze pratiche.

Sia ben chiaro, nessuno sottoscriverebbe questa posizione, ma non è da escludere che pensieri del genere passino nella mente delle persone, avvallando una ben triste immagine di vita senza vita e di umanità senza pensiero e senza umanità. La cosa paradossale è che gran parte degli scienziati, almeno nel nostro paese, tendono a dare sostegno a questa visione ostentando una grande sicurezza, senza capire che proprio questo loro comportamento induce poi ad addossare loro la colpa quando vengono sbagliate delle previsioni deludendo le aspettative e quando succede qualche cosa di negativo.

Quello che possono e dovrebbero fare in questi casi le donne e gli uomini di scienza, e sarebbe estremamente importante che lo facessero, è cercare di prevedere quanto è imprevedibile un essere vivente, dato il livello intrinseco di imprevedibilità che deriva dalla complessità della sua stessa struttura interattiva. Del resto gli esseri viventi sono tali proprio perché sono plastici, variabili e imprevedibili, almeno nel senso che sono in grado di rispondere ai cambiamenti, in parte imprevedibili, che avvengono all'esterno e all'interno di essi. Si può anche dire che gli esseri viventi sono «soggetti» in quanto reagiscono attivamente a quanto viene dall'esterno, e che gli esseri umani sono soggetti pensanti, ben diversi da macchine

predeterminate. È chiaro che se rifiutiamo questa idea, dobbiamo anche accettarne le conseguenze e cioè il fatto che una volta considerati gli esseri umani come oggetti, è naturale che, in quanto tali, possano essere manipolati, e che, come le macchine, possano essere prodotti e venduti. Quindi anche la vita, se intesa come un oggetto, potrebbe essere venduta come qualsiasi prodotto, brevettata e posseduta da chi ha le risorse economiche per farlo. E allora perché non si potrebbero produrre e vendere gli esseri umani? Si tratta forse di una domanda provocatoria, ma la questione è certamente pertinente e importante per il nostro futuro.

Guardiamo infatti a quanto sta avvenendo e quali conseguenze potrebbe avere da questo punto di vista l'attuale legislazione brevettuale di cui si è già parlato. Va chiarito subito che la brevettazione per i processi di trasformazione del patrimonio genetico umano è proibita, ma non lo è la brevettazione dei processi di trasformazione di cellule non germinali (somatiche, del resto del corpo), né quella dei geni e delle varianti una volta che siano stati isolati dal Dna delle persone e che ne sia stata chiarita la funzione. Sono inoltre brevettabili i processi di clonazione, anche se è proibito per ora clonare un intero essere umano (non i tessuti o gli organi). Si pone qui innanzitutto il problema della variabilità genetica e cioè dell'insieme dei varianti dei geni umani che una dichiarazione dell'Unesco, firmata da tutti i paesi, dichiarava patrimonio inalienabile di tutta l'umanità e degli individui che la compongono e che invece è brevettabile e utilizzabile per produrre farmaci, anch'essi sotto brevetto. Questo ha fatto sì che molte imprese finanziano studi a tappeto sulle popolazioni umane per scoprire eventuali varianti utili di geni noti. Ad esempio, vengono analizzate popolazioni particolarmente longeve, non affette da alcune forme di tumori, a basso rischio cardiocircolatorio, ecc. Lo scopo immediato delle ricerche non può che essere giudicato positivo, in quanto la conoscenza della variabilità permetterebbe di isolare i varianti positivi di una serie di geni importanti e ricavarne

farmaci o usarli in terapia genica. Anche se questi obiettivi non fossero raggiunti, queste ricerche fornirebbero una serie di informazioni molto utili per una migliore conoscenza del «sistema complesso uomo» e dei modi per curarlo. Tuttavia, come si diceva, i geni possono essere brevettati e il brevetto «è esteso a tutti i materiali (sic!) che contengono il variante considerato» e quindi, almeno in teoria, a tutti gli esseri umani che lo possiedono. Almeno in teoria, quindi, se si trovasse un allele positivo in un essere umano, questo potrebbe essere brevettato, e con lui la persona (o le persone) in cui è presente. È quindi vero che mentre non possono essere considerati merce gli esseri umani interi, la legislazione attuale apre la strada a brevettare parti e a brevettare processi che creino tali parti, nonostante la Convenzione europea dei brevetti escluda la proprietà intellettuale per i procedimenti terapeutici. Va in questa direzione la decisione del governo inglese della fine del 2000 di intraprendere ricerche, peraltro di grande interesse per i loro risvolti clinici, che tendano a sviluppare metodi per la produzione di tessuti e organi a partire da cellule staminali. Tale ricerca è volta allo studio della produzione di tessuti, eventualmente in futuro anche organi, della stessa persona di cui si usa il materiale genetico. In ambedue i casi, qualora le ricerche fossero coronate da successo, sarà difficile impedire che i processi inventati vengano brevettati. Si apre qui una questione non facile da risolvere. Da un lato la ricerca potrebbe dare risultati veramente importanti ed è senz'altro incentivata dalla possibilità di accedere alla protezione della proprietà intellettuale. Dall'altro lato il meccanismo attuale di brevettazione pone i problemi etici di cui abbiamo discusso per cui gli eventuali prodotti o processi derivanti dalle ricerche potrebbero diventare inaccessibili ai meno abbienti nelle nostre società e complessivamente alle popolazioni dei paesi in via di sviluppo. Torneremo in seguito su questo ultimo problema trattando anche gli effetti che l'organizzazione attuale del diritto brevettale hanno sul cibo, sulla sua natura, sulla sua distribuzione nel Nord e nel Sud del

mondo. Si può qui anticipare che devono essere cambiate la direttiva 44/98 dell'Unione europea sui brevetti e le altre regolamentazioni internazionali in modo che siano più rispettose della nostra scala di valori e che siano eliminate le contraddizioni esistenti con le convenzioni internazionali, come la Convenzione per la biodiversità, e con altri atti collettivi, come la dichiarazione Unesco del 1997. Proprio perché a volte gli interessi di mercato sembrano prevalere su quelli degli individui e delle collettività e sulla stessa nozione di libertà, va cercata una «nuova alleanza» in cui i valori dell'umanità siano recuperati per valorizzare le conseguenze positive della ricerca scientifica e delle sue applicazioni. Questo può essere fatto attraverso la definizione di «regole di comportamento virtuoso» il più possibile condivise, fra cui un insieme di norme che impedisca di usare le nuove conoscenze a detrimento della libertà individuale, del diritto alla privacy, delle norme più elementari di uguaglianza. Si tratta di valori minacciati dal fatto che le informazioni sulla struttura genetica di singoli individui che è ora possibile ottenere con le nuove tecniche potrebbero non essere usate correttamente. Si è detto che i nostri processi vitali sono regolati da un numero elevato di geni incaricati di rispondere alle avversità esterne, ma anche di riparare al malfunzionamento della nostra «rete» interna. Se uno o più di questi geni non funziona, la nostra probabilità di contrarre malattie gravi, come ad esempio i tumori o affezioni cardiovascolari, aumenta, anche se questo naturalmente non vuol dire che necessariamente ci si ammalerà. Anche se su questo il dibattito è del tutto aperto, questa informazione potrebbe essere di grande utilità alla persona in questione per prevenire le malattie o prepararsi a una diagnosi precoce e alla cura. Se invece i dati finiscono nelle mani di altre persone, come ad esempio i datori di lavoro o gli assicuratori, è possibile che vengano usati a danno dell'interessato, che potrebbe essere non assunto, pagato meno di una persona più «geneticamente sana», non assicurato oppure assicurato ma con un premio

assicurativo inferiore. Questo sta già avvenendo sempre più spesso ad esempio negli Stati Uniti, mano a mano che intere popolazioni vengono analizzate con i nuovi metodi e che i dati individuali vengono schedati, in molti casi anche dalla stessa polizia. Nel 1997 in Germania tutti gli abitanti sono stati «analizzati» con il pretesto di scoprire chi fra di loro poteva essere colpevole di un assassinio. Anche in Italia c'è stato chi ha già proposto di schedare in questo modo gli immigrati o anche interi settori della nostra popolazione. Si corre quindi il rischio di far diventare i patrimoni genetici individuali fattore di discriminazione per l'accesso ai servizi collettivi, in particolare alla salute, al lavoro, alle assicurazioni malattia e sulla vita, ecc. Si deve solo al fatto che grandissima parte dei nostri comportamenti non sono ereditari, ma derivano dalla storia di vita delle singole persone, se questa prassi non potrà essere estesa a queste caratteristiche. Non solo, ma gli stessi strumenti possono essere utilizzati per scegliere i figli, non tanto in modo che non siano malati, il che potrebbe anche essere un fatto positivo, ma magari per far sì che abbiano tutti gli occhi azzurri o che siano tutti maschi o tutti con la pelle più bianca possibile o con una grande probabilità di diventare molto alti. Lo scenario che si prospetta e che si basa ancora una volta in notevole parte sulla concezione meccanica della vita che abbiamo già messo in discussione può diventare, se non ne saremo consapevoli, e non useremo le armi della democrazia per impedirlo, molto simile ad esperienze che in passato hanno segnato la storia dell'umanità e che non vorremmo certo ripetere. Ci riferiamo ad esempio ai tentativi, purtroppo ricorrenti e spesso cruenti, di impedire la riproduzione di gruppi di individui perché appartenenti a etnie non gradite (ebrei, zingari, armeni, ecc.) sulla base della genealogia. Uno dei pericoli da combattere è senza dubbio quello della nostra omogeneizzazione fisica e culturale. Molto spesso infatti guerre causate da conflitti ideologici o religiosi hanno portato e stanno ancora portando alla eliminazione di innocenti sulla base della loro struttura ereditaria,

travestendo l'eliminazione della cultura nemica come una operazione «scientifica» di «purificazione» genetica. Ambedue le variabilità, quella genetica e quella culturale, sono essenziali per la nostra capacità di sopravvivenza in quanto appartenenti alla specie *homo sapiens*, che ha inventato la straordinaria strategia di usare la plasticità del proprio cervello per adattare l'ambiente ai propri bisogni e quella generica per resistere alle variazioni ambientali non controllabili.

Il rimedio a tutto questo consiste da un lato nel rafforzamento delle leggi relative ai diritti umani, fra cui quello della privacy, dall'altro in una profonda opera di educazione in particolare delle nuove generazioni al rispetto delle caratteristiche della vita e in particolare di quella umana, che senza dubbio non è riducibile ad una concezione meccanica. Questo impedirebbe che gli esseri umani vengano trattati come oggetti, privati della libertà di agire nella piena coscienza delle loro responsabilità verso se stessi e verso gli altri, di decidere del futuro. Bisogna anche far sì che tutti siano coscienti del grandissimo valore positivo che hanno per la nostra vita la diversità biologica e quella culturale, dato che è proprio inventando nuovi modi di essere che possiamo migliorare le nostre condizioni di vita. Questa inventiva ci sarebbe tolta se fossimo costretti proprio dalla perdita di libertà e dalla nostra condizionalità di oggetti e non soggetti a essere tutti uguali e con gli stessi comportamenti. Di questo in particolare devono essere coscienti proprio gli scienziati che si occupano in qualche modo della vita.

5. Biotecnologie e società

Nel capitolo precedente abbiamo parlato dei rischi per la salute e per l'ambiente e ne è venuto fuori un quadro certamente non drammatico, ma nemmeno completamente rassicurante soprattutto a causa del livello di imprevedibilità insito nella modificazione genetica degli esseri viventi, in particolare quando ospite e donatore sono lontani dal punto di vista evolutivo. Questo è un concetto importante da tenere presente per non farsi prendere da paure irrazionali circa le conseguenze che possono derivare dalle operazioni di ingegneria genetica e per giudicare i prodotti in questione uno per uno con particolare attenzione, valutandone costi e benefici, come si fa normalmente per qualsiasi prodotto industriale. Non si tratta, in altre parole, di demonizzare e combattere in via di principio un'inesistente «ogmità», ma di valutare razionalmente uno per uno gli ogm da tutti i punti di vista, senza preclusioni, ma anche senza accettare a priori posizioni fideistiche. La valutazione che deve essere fatta non può che essere globale e deve quindi includere una valutazione dei costi e benefici anche in termini della struttura del mercato mondiale e del ruolo che giocano in esso gli ogm in particolare per quanto riguarda i rapporti fra i pochi paesi produttori che ne traggono il massimo beneficio ed i paesi più poveri che hanno una diversa organizzazione dell'economia e diverse tradizioni culturali. Vediamo allora di affrontare questi temi nel dettaglio, a partire dalla struttura del mercato del settore che, ovviamente, non è un fattore irrilevan-

te nelle scelte che vengono fatte, data soprattutto la rapida globalizzazione dell'economia. Questo anche per capire meglio se il dibattito attuale verte veramente sugli ogm o se questi sono solo uno degli argomenti di un dibattito ben più ampio che coinvolge il modello economico mondiale e, più in generale, il nostro attuale modello di vita.

Mercato e biotecnologie avanzate

La storia economica delle biotecnologie avanzate (quelle che si avvalgono delle tecniche di ingegneria genetica) è insieme a quella delle applicazioni dell'informatica tipica della cosiddetta *new economy*. Le prime imprese in questo settore, fra cui possiamo citare le statunitensi Amgen, Biogen, Genentech, sono state fondate ancora negli anni '70 con un contributo molto rilevante dei ricercatori che per la prima volta hanno cercato di trarre immediato profitto dalla diretta applicazione delle loro invenzioni. Per lungo tempo e in rapido crescendo su queste imprese e le altre che si sono poi sviluppate in questo settore sono affluiti capitali che venivano investiti non per la produzione degli ogm già esistenti, ma nella «speranza» che ce ne sarebbero stati di utili in futuro. Il cosiddetto *venture capital* (di questo si tratta) è infatti il capitale di rischio che viene investito in anticipo sui progetti per potersi assicurare la priorità sui prodotti che ne deriveranno. Le fortune delle imprese raggiunsero un apice nel 1991, dopo che la Amgen aveva immesso sul mercato i primi due prodotti farmaceutici.

Poco dopo però, nel 1992 e 1993, si ebbe un crollo, dovuto al fatto che dai successi della ricerca non sembravano derivare prodotti vendibili in tempi sufficientemente ravvicinati e in quantità sufficienti. Questo derivava dalle scarse conoscenze biologiche di base su cui si fondavano i primi prodotti, dalla mancanza di una prassi consolidata nello svolgimento dei test di laboratorio, chimici, di campo, nel caso dei prodotti a uso

agricolo, e dalla presenza di una regolamentazione abbastanza rigida soprattutto da parte della Fda (Food and drug administration), l'ente che negli Stati Uniti controlla le sostanze di nuova produzione. Questo fatto provocò una stretta improvvisa dei finanziamenti e mise in pericolo l'esistenza stessa del settore. Molte piccole imprese chiusero, ma altre, più abili e previdenti, si fusero con grosse industrie, in gran parte appartenenti al settore farmaceutico e già presenti sul mercato con un ampio spettro di prodotti. Venne inaugurata così una strategia che si è rivelata vincente. Negli Stati Uniti il 1996 segna l'inizio di una nuova fase di espansione dovuta al lancio del nuovo Piano sanitario nazionale dell'amministrazione Clinton. Si consolidano le imprese, nessuna delle quali è ormai più solo biotecnologica, vengono lanciati sul mercato i primi due veri prodotti per il settore agricolo, che per la prima volta viene indicato come uno dei settori più promettenti. Questa fase positiva è durata per circa tre anni, ma al momento attuale il settore sta incontrando nuove difficoltà. In realtà la crisi sta investendo anche altri settori nella new economy su cui sembrano essere affluiti troppi capitali sull'onda di una generale, abile, campagna pubblicitaria sul «futuro possibile» derivato dalle nuove scoperte scientifiche. Non solo nel campo delle biotecnologie, ma anche in informatica le applicazioni delle novità si sono rivelate meno rapide del previsto. La crisi delle biotecnologie dunque continua, come dimostrato anche dallo scarso successo dei prodotti in commercio e dalla lentezza con cui si procede nella diversificazione dell'offerta di mercato (soprattutto per quanto riguarda le pgm che sono le stesse che sono state immesse nel mercato, nel 1996, dopo una sperimentazione di circa dodici anni). La situazione tuttavia è molto diversa da quella che si è verificata al tempo della precedente crisi del 1992-1993. Innanzitutto nessuna delle imprese agisce più solo nel settore biotecnologico avanzato; il mercato è ormai dominato da un numero limitato di colossi che operano in settori molto diversi, sia con i derivati delle nuove tecniche, sia con prodotti messi a punto attraverso

metodi più tradizionali. Da questo punto di vista il settore agricolo è profondamente cambiato ed è dominato quasi completamente dalle grandi multinazionali che hanno assorbito o stretto importanti alleanze con una miriade di imprese più deboli allargando a dismisura la loro zona di influenza. Si tratta della Bayer crop science, della Dow agrosience, della Dupont, della Monsanto, di Syngenta. La Monsanto è una impresa operante nel settore agrochimico (fertilizzanti, diserbanti, antiparassitari, anticrittogamici, ecc.) che ha compiuto un fortissimo investimento in campo biotecnologico e nel periodo 1999-2000 ha effettuato una serie di operazioni vincenti unendosi a Pharmacia, una delle più grandi multinazionali farmaceutiche, alle più importanti imprese sementiere, e recentemente ad alcune multinazionali che si occupano della trasformazione dei prodotti agricoli. Pharmacia ha poi dimesso Monsanto e si è concentrata sull'area di produzione farmaceutica. Monsanto invece ha per conto suo allargato la zona di influenza spingendosi a comprare le riserve di acqua del Kazakistan e cioè quello che probabilmente diventerà l'oro del terzo millennio a causa dei costanti e negativi cambiamenti climatici. Syngenta è derivata dalla fusione fra Novartis, colosso farmaceutico che però già operava anche nel settore agricolo, la Astra-Zeneca, impresa inglese concentrata sulla stessa area di intervento, alcune sementiere, fra cui la Eridania-France, imprese produttrici di mangimi, la PepsiCola e alcune istituzioni pubbliche europee di notevole peso, fra cui il John Innes (inglese) e il grande centro olandese di ricerche agricole che si trova a Wageningen. Bayer si è unita con Aventis, un colosso europeo già operante nel settore vegetale, mentre Dow e Dupont sono giganti dell'industria farmaceutica le cui alleanze tuttavia si espandono ben oltre quel settore. Nel caso di Dow ad esempio sono il settore della plastica e quello dell'automazione ad essere più sviluppati mentre Dupont si occupa di elettronica e di nuovi materiali.

Come si vede la composizione e la forza di queste concentrazioni sono tali da renderle praticamente padrone del mercato

e capaci di stringere i produttori agricoli in una morsa, fra le sementiere che vendono i semi geneticamente modificati e le imprese di trasformazione che acquistano, in molti paesi, fino all'80% dei prodotti della terra, per passarli poi alle grandi imprese della distribuzione. Nel futuro la morsa si stringerà ancora quando le multinazionali utilizzeranno quello che stanno già comprando, e cioè il bene fondamentale per la produzione agricola, l'acqua. È anche il caso di notare che i paesi coinvolti in queste grandi multinazionali sono pochi, tutti appartenenti si potrebbe dire al «Nord del Nord del mondo». Gli Stati Uniti, nazione ancora leader, ma senz'altro non più padrona totale del settore, sono affiancati essenzialmente da Gran Bretagna, Germania e Francia e inoltre da alcune imprese di altri paesi, in gran parte europei. L'Italia è quasi assente in questo settore, se si eccettuano alcune piccole imprese farmaceutiche e pochissime (si contano sulle dita di una mano) piccole imprese che operano nel settore agricolo. Paradossalmente tuttavia i grandi colossi multinazionali dominanti nel settore, pur mantenendo una posizione di predominio, continuano ad avere le difficoltà di cui si parlava prima e in particolare quelle derivanti da un eccesso di investimenti su progetti a cui non corrispondono quantità sufficienti di prodotti vendibili sul mercato a prezzi convenienti per le imprese. Questo semplice fatto è la causa di due ordini di problemi. Innanzitutto, dato che i capitali affluiscono soltanto se le speranze di produzione per il futuro sono forti, le imprese sono costrette a intense campagne pubblicitarie, con messaggi sensazionalistici sui successi delle loro ricerche e sulle «magnifiche sorti e progressive» dei loro prodotti. Da qui le ondate di informazioni tendenti a far credere agli investitori, e quindi anche ai consumatori, che presto ci saranno moltissimi prodotti dell'ingegneria genetica in grado di risolvere molti problemi dell'umanità, come la fame e le malattie. Contemporaneamente le stesse imprese premono per accelerare l'immissione sul mercato dei pochi prodotti realmente efficaci, cercando di fare abbassare i livelli di guardia

previsti nelle normative di controllo del rischio e opponendosi alle proposte volte a introdurre maggiori cautele. Questo è ciò che è avvenuto nel dibattito precedente alla nuova versione della direttiva 220/90 (la 18/2001), vedi capitolo 4, analogamente a quanto è successo negli Stati Uniti quando, in concomitanza con la riforma sanitaria che aumentava la domanda di farmaci del settore pubblico, sono state rese meno rigide le regole poste dalla Fda (l'organo di controllo precedentemente citato) sul controllo dei rischi dei nuovi farmaci.

In secondo luogo la fretta di immettere sul mercato comunque qualche prodotto ha fatto sì che in molti casi i prodotti non fossero quelli migliori, ma semplicemente quelli più facili e immediati da produrre. Questo problema è senza dubbio meno rilevante per la fase vera e propria di ingegneria genetica nel caso dei prodotti farmaceutici che si basano sulla trasformazione di microrganismi, una trasformazione facile da attuare e i cui effetti possono essere facilmente previsti. È invece un problema cruciale nella fase successiva di sperimentazione sugli animali e sull'uomo, che deve essere attuata con la massima rapidità possibile, stando alle regole oggi esistenti. Per quanto riguarda i prodotti di uso agricolo, invece, la loro scarsa diversificazione deriva proprio dalle difficoltà che si sono avute nel prevedere gli effetti sulla salute e produttività dell'ospite dovuti all'introduzione del gene. Non a caso, come si è detto, i due prodotti ora largamente prevalenti sul mercato hanno come caratteristica comune quella di derivare da trasformazione di piante (le più capaci di tollerare il cambiamento del proprio patrimonio ereditario) con geni batterici che non influiscono sul loro metabolismo. L'immissione sul mercato di questi e non altri prodotti non è stata fatta tenendo conto *in primis* delle esigenze primarie dell'agricoltura e valutando attentamente gli eventuali pericoli per la salute e per l'ambiente. Al contrario, è stata causata semplicemente dal fatto che si tratta dei primi prodotti funzionali, cioè realmente produttivi. Tanto è vero che gli organismi in questione, come si è visto (cap. 3), vengono coltivati essen-

zialmente solo in alcuni grandi paesi (Stati Uniti, Canada, Argentina, Cina) anche se su grandissime estensioni e da studi recenti risultano essere vantaggiosi dal punto di vista economico solo in presenza di un modello di agricoltura basato su aziende di grandi dimensioni, con elevato *know-how* e con un forte impiego di mezzi tecnici, e comunque con basso costo della mano d'opera. Nel caso della Cina è infatti proprio il costo della mano d'opera ad essere la ragione prevalente del successo conseguito dalle attuali pgm.

Non solo, ma anche in questi paesi non sempre il vantaggio del transgenico è chiaro come risulta da un rapporto della Direzione generale agricoltura dell'Unione europea del luglio 2000, che sintetizza i dati provenienti da una serie di indagini condotte in diversi paesi sui risultati ottenuti dalla coltivazione di soia, mais e colza (una importante coltura da cui si ricava olio di semi) resistenti a erbicidi e/o a insetti. Dal rapporto (vedi tab. 1) risulta che il costo dei semi per ettaro è in tutti i casi superiore a quello affrontato da chi coltiva piante non trasformate, il costo della eliminazione delle erbe infestanti per ettaro è minore invece nel caso degli ogm e la produzione varia moltissimo ed è chiaramente superiore solo nel caso della colza resistente a diserbanti. Interessante lo strano dato della produzione della soia che è minore in modo significativo nel caso delle piante «ingegnerizzate». Questo dato viene interpretato dall'estensore del rapporto come derivante dalla scelta delle varietà di soia meno produttive fra quelle che sono state trasformate. I valori riportati nella tabella sono i costi minimi e i costi massimi fra quelli rilevati in indagini diverse compiute in luoghi e condizioni differenziati. Ben diversa la situazione nei paesi del Sud del mondo (l'Argentina non può essere considerata tale in questo contesto in quanto le grandi *fazendas*, in parte non di proprietà degli argentini, non possono davvero essere considerate come imprese da paesi in via di sviluppo). In India, ad esempio, l'introduzione del cotone transgenico, per lungo tempo avversata dalle popolazioni locali, si è spesso

tradotta in un disastro. Innanzitutto le varietà utilizzate non si sono sempre rivelate adatte agli ecosistemi indiani come risulta ad esempio dal disastro provocato nelle coltivazioni transgeniche da infezioni virali e da altri parassiti come afidi e tripidi che, senza la competizione del *bollworm* ucciso dalla tossina Bt, sono aumentati del 300%. A questi parassiti e al virus erano invece resistenti le varietà locali. In secondo luogo, i conti economici non tornano in una agricoltura di sussistenza ed estremamente povera come quella indiana, ma in cui la qualità del cotone prodotto influenza fortemente il prezzo. Ad esempio nel 2002, nel Madhya Pradesh, la coltivazione di cotone transgenico resistente ad insetti costava 6.675 rupie ad acro mentre il cotone non resistente richiedeva 7.005 rupie. Tuttavia, le varietà transgeniche producevano meno (4,01 quintali) di quelle tradizionali (7,05 quintali) ed il valore commerciale finale, per questa ragione e per la qualità inferiore del cotone geneticamente modificato, era di 7.218 rupie per le pgm contro 13.320 rupie dei genotipi tradizionali. Dati analoghi si ottenevano anche nelle altre regioni e anche le varietà di mais sperimentate (teniamo conto che il mais non è molto importato in India) davano risultati inferiori alle coltivazioni tradizionali fatte con buoni ibridi di selezione locale. Appare quindi chiaro che il fallimento in India del cotone transgenico che pure negli Stati Uniti rende bene soprattutto quando ci sono forti infestazioni, deriva da una errata scelta varietale per il mercato indiano e anche dall'ambiente radicalmente diverso da quello americano, in particolare per quanto riguarda lo spettro di parassiti esistente.

In sintesi si può quindi affermare che i prodotti ora in commercio sono vantaggiosi per gli agricoltori solo in alcune agricolture a grande estensione e alto *know-how* solo se si usano le varietà adatte all'agroecosistema in cui vengono coltivate, al mercato locale, alle pratiche culturali comunemente usate. Questa è la ragione per cui le piante transgeniche sono molto coltivate ma solo in pochissimi paesi e la produzione

Tab. 1. *Variazione percentuale dei costi e della produzione delle piante geneticamente modificate rispetto a quelle che non lo sono*

Tipo di pianta	Costo Semi/ettaro		Costo Infestanti/ettaro		Produzione	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Soia Re	13,5	15,0	-33,0	-35,0	-12,0	4,0
Mais Bt	3,0	11,0	6,0	6,0	3,0	9,0
Colza Re	11,0	25,0	-8,0	-54,0	-11,0	79,0

Legenda: Re = resistenza a diserbanti; Bt: resistenza a insetti.

Nota: I dati sono in percentuale. Minimi e massimi si riferiscono ai valori determinati da diverse indagini.

complessiva avanza solo nei paesi in cui le pgm ci sono già. Appare quindi chiaro che i prodotti attuali dell'ingegneria genetica in campo vegetale sono pochi e di limitata utilità. È quindi apparentemente incomprensibile l'aspro dibattito pro o contro le pgm che è in corso e altrettanto si può dire della campagna condotta dalle grandi imprese perché i pochi prodotti sul mercato siano importati da tutti i paesi e in particolare da quelli in via di sviluppo. La ragione di tutto questo è a mio parere che le pgm sono diventate il simbolo e l'oggetto di uno scontro che si estende molto oltre il campo specifico e sta modificando la struttura e le regole complessive del mercato di tutti i prodotti. Quello di cui si discute in realtà è della libertà dei governi e dei popoli del Sud del mondo di non importare prodotti che giudicano inopportuni per il loro cibo e le loro agricolture e culture e d'altra parte di esportare senza essere discriminati economicamente sui mercati esteri.

Brevetti, biodiversità, agricoltura

Sotto il nome di «protezione della proprietà intellettuale» vanno una serie di meccanismi che permettono di remunerare la capacità di invenzione dei singoli individui e quindi anche delle imprese. L'invenzione, da questo punto di vista, va distinta con chiarezza dalla scoperta. La prima ha come prodotto materiali e processi artificiali che non esistono in natura senza l'intervento dell'uomo, la seconda porta all'aumento di conoscenza della natura e delle sue dinamiche. Ora, gli esseri viventi esistono in natura e, «in quanto tali», non possono quindi essere coperti da nessun sistema di protezione della proprietà intellettuale. Non può ad esempio essere protetta una sequenza di Dna a meno che non sia stata modificata artificialmente per uno scopo ben preciso. Analogamente non può essere protetto un processo naturale di trasformazione genetica come quelli compiuti dai batteri che vengono usati come vettori nelle piante o dai virus degli animali e dell'uomo. Se il processo naturale però viene modificato artificialmente in modo da essere applicato per scopi umani, allora si potrà provvedere a proteggere e quindi remunerare l'invenzione che consiste appunto nel cambiamento di ciò che avviene in natura.

I criteri che definiscono come invenzione un prodotto o un processo, rendendolo quindi brevettabile, sono i seguenti:

a) *innovazione*: non deve essere già noto;
b) *non ovvietà*: deve essere frutto di un processo mentale innovativo;

c) *descrizione*: deve essere descritto adeguatamente e cioè in modo da poter essere riprodotto da soggetti diversi dall'inventore. Ovviamente, se viene riprodotto un prodotto o un processo protetto da brevetto, chi lo riproduce dovrà pagare il permesso di farlo a chi lo ha inventato.

La protezione delle invenzioni utilizzabili per la produzione da parte delle industrie risale alla Convenzione di Parigi del 1883 che ha definito ufficialmente i criteri della brevettabilità (i

brevetti si chiamavano allora *utility patents*). Per lungo tempo, tuttavia, questi criteri non sono stati applicati agli esseri viventi probabilmente per il semplice fatto che questi non venivano allora coscientemente usati per nessuna produzione industriale. Da questo punto di vista la storia è diversa per i microrganismi da una parte, le piante e gli animali dall'altra. Nel caso dei microrganismi il brevetto industriale è stato applicato ampiamente dopo la nascita delle imprese farmaceutiche, avvenuta negli anni '40 e, in modo più massiccio, dopo la scoperta degli antibiotici e con lo sviluppo delle conoscenze di genetica batterica e fungina dei primi anni '60 del Novecento. Queste ultime hanno di fatto legato probabilmente per la prima volta il concetto di genotipo, e in particolare quello di gene, alla definizione dei brevetti industriali relativi. Questo perché erano e sono tuttora brevettati ceppi specifici, ben definiti dal punto di vista genetico, che producono sostanze innovative utilizzabili come farmaci. Va detto comunque che il brevetto industriale è stato poi ampiamente applicato anche a microrganismi utilizzati ad esempio per le fermentazioni di prodotti alimentari e per processi industriali o per il recupero ambientale. Nel caso delle piante il primo caso di protezione intellettuale è senza dubbio la legge di protezione brevettuale delle piante (*plant patent act*) promulgata nel lontano 1930 negli Stati Uniti, molto diversa, in quanto meno rigida, dalle attuali normative sui brevetti industriali e limitata alle piante che non si propagano per via sessuale (non attraverso i semi, ma piantando parti di pianta, come tuberi, bulbi, talee, ecc.). A parte questo atto unilaterale e limitato a una parte della pianta coltivata si deve attendere il 1961 perché una Conferenza permanente sull'argomento tenuto da miglioratori genetici di tutto il mondo promulgasse, dopo quattro anni di discussione, una Convenzione sulla protezione della proprietà intellettuale delle varietà di piante, eventualmente applicabile anche alle razze animali, detta Convenzione Upov (dal nome dell'Unione per la protezione dell'innovazione varietale, Upov). Questa Convenzione, è bene sottolinearlo, è

nettamente diversa da un vero e proprio brevetto industriale tant'è vero che la Convenzione europea sui brevetti (Monaco, 1973) vieta espressamente la brevettabilità di varietà vegetali e razze animali. Le differenze fondamentali stanno essenzialmente in due tipi di esenzioni dal pagamento dei diritti derivanti dalla invenzione. Il primo è il «diritto dell'agricoltore» o «esenzione dell'agricoltore» (*farmer's right*) che dà facoltà al coltivatore di riseminare ogni anno per la sua produzione parte del raccolto derivante dalla varietà coperta dalla Upov senza pagare. Questo di fatto significa che la protezione è limitata al materiale da riproduzione (semi, tuberi, ecc.) e non si estende invece ai prodotti che si ricavano da questo. Il secondo tipo di esenzione viene detto «esenzione del selezionatore» (*breeder's exemption*) e permette di utilizzare piante di una varietà protetta per incroci e selezione ulteriori che portino a una nuova varietà diversa dalla prima. Quest'ultima potrà essere a sua volta coperta da brevetto da parte di chi l'ha costituita senza alcun pagamento al «proprietario» della varietà originaria, naturalmente solo se la nuova varietà è nettamente diversa per caratteristiche di rilevanza commerciale da quella originaria. Va notato qui che le due esenzioni ora descritte sono estremamente importanti per quanto riguarda i rapporti fra paesi ricchi di capitali e di *know-how* e i paesi poveri. I contadini di questi ultimi infatti, una volta comprato il seme, possono poi nutrirsi dei prodotti e venderli senza dover spendere ogni anno per la riproduzione. D'altra parte, a partire da una varietà selezionata con tecniche raffinate nei paesi ricchi che risulta non adatta alla agricoltura di un'area povera, i miglioratori possono fare degli incroci con le loro varietà, produrre una nuova meglio utilizzabile nelle loro condizioni e a loro volta diventarne possessori.

L'entrata in campo delle imprese biotecnologiche, che come abbiamo visto sono tutte di derivazione industriale piuttosto che agricola, ha cambiato completamente questo quadro. La storia comincia nel 1980 ancora una volta negli Stati Uniti, con una decisione della Corte per gli appelli contro le tasse dogana-

li e derivanti dai brevetti in cui si dichiarava che «... non c'è alcuna differenza dal punto di vista legale fra sostanze chimiche classificate come non viventi e organismi utilizzati in quanto compiono determinate reazioni chimiche... La vita è in gran parte chimica...». Questa decisione è stata poi confermata e rafforzata dalla Corte suprema degli Stati Uniti. In questo paese questi stessi concetti sono poi stati estesi alle piante nel 1985 dall'Ufficio del commercio e dei brevetti che ha deliberato che le varietà vegetali possono essere contemporaneamente protette dalla Convenzione Upov e da un brevetto industriale. Questa decisione ha creato naturalmente una notevole confusione e una accesa discussione, da un lato sulla brevettabilità in assoluto degli esseri viventi, dall'altro sulla anomalia giuridica della doppia protezione in particolare di piante e animali. Chi era del tutto contrario alla brevettabilità sosteneva che gli esseri viventi hanno caratteristiche proprie rispetto ai prodotti non viventi dell'ingegno umano, sia per una loro «sacralità» che deve essere rispettata per motivi etici, sia perché sono in grado di riprodursi da soli. Quest'ultimo fatto implica che se si brevetta un essere vivente, il brevetto potrebbe estendersi senza nessun ulteriore intervento dell'inventore a tutte le generazioni derivanti dal prodotto primario, cosa che invece non può avvenire nel caso di una invenzione non vivente che non è in grado di riprodursi. Da allora la controversia, a tutt'oggi non ancora completamente risolta, è stata affrontata a più riprese e ha portato a una serie di decisioni. I primi a muoversi sono stati proprio i selezionatori di piante e animali preoccupati per la svalutazione della protezione derivata dalle normative Upov e anche per il fatto che la brevettabilità degli organismi ha delle conseguenze negative per i loro interessi. È infatti ovvio che se un biotecnologo brevetta un gene e lo inserisce in una pianta già protetta dalla Upov, che è quindi proprietaria di un selezionatore, si crea un conflitto difficilmente risolvibile fra i due, perché la nuova varietà, avendo caratteristiche innovative, può essere «rubata» a chi ne ha selezionato l'intero genotipo da chi invece ha introdotto solo un

singolo, se pure nuovo, fattore ereditario. È da questa preoccupazione che nasce una nuova versione della Convenzione Upov, approvata nel 1991 e in atto dal 1997, che prevede:

- la protezione esclusiva di una varietà con il brevetto industriale o con la copertura Upov, ma non con tutti e due contemporaneamente;
- l'introduzione del concetto di «varietà essenzialmente derivata» e cioè di una varietà che sia modificata solo per uno o pochissimi geni rispetto a quella originaria. Questo tipo di varietà resta proprietà del selezionatore al quale chi ha inserito i nuovi geni deve chiedere il permesso di commercializzazione. Questo si ottiene con un accordo per la spartizione degli utili delle due parti in causa;
- l'eliminazione della obbligatorietà dei diritti dell'agricoltore, in merito alla quale i singoli paesi possono prendere decisioni diverse.

Si arriva così al cosiddetto Uruguay Round, una discussione durata due anni in seno al Wto (World trade organization), che ha teso a uniformare a livello mondiale la regolamentazione dei diritti di protezione della proprietà intellettuale. La discussione si è conclusa nel dicembre 1993 con la firma dell'Accordo sugli aspetti commerciali dei diritti di proprietà intellettuale (Agreement on trade related aspects of intellectual property rights, TRIPS). Questo accordo prevede la possibilità da parte dei singoli paesi di escludere dalla brevettabilità piante e animali e comunque le invenzioni che si ritengono dannose per l'ordine pubblico (qui la parola *order* del testo originale va letta più come ordinamento che come ordine in italiano) o per la moralità. Inoltre gli Stati possono decidere di proteggere le varietà vegetali con un brevetto o con un sistema nazionale originale (*sui generis*) o con una qualsiasi combinazione di questi due sistemi.

Mentre veniva modificata la Upov anche in Europa si provvedeva ad elaborare una normativa per la brevettabilità di tipo industriale delle invenzioni biotecnologiche che è poi stata approvata nel 1998 (Direttiva UE 44/98). Veniva così permessa

di fatto la brevettazione di piante ed animali in cui fosse stato inserito un transgene, ma non di varietà vegetali e razze animali in quanto tali. Dagli articoli 8 e 9 della direttiva emergono con chiarezza le ragioni dell'impatto dirimente che il provvedimento ha avuto sul mercato degli esseri viventi.

art. 8: la protezione brevettuale di un materiale biologico che ha acquisito caratteristiche specifiche in seguito a una invenzione è estesa a tutti i materiali biologici derivati dal primo che hanno le stesse caratteristiche. La protezione brevettuale di un processo che permette di produrre un materiale biologico specifico è estesa a qualsiasi altro materiale biologico prodotto mediante quel processo o derivato da quello.

art. 9: la protezione conferita da un brevetto su un prodotto che contenga o che consista in informazione genetica (Dna o Rna) è estesa a qualsiasi materiale in cui è presente e in cui la informazione genetica specifica è contenuta e ha la stessa funzione.

In parole povere tutto ciò significa che se qualcuno brevetta un gene e lo inserisce in una pianta di grano dopo aver pagato chi ha selezionato la varietà utilizzata, può riscuotere diritti di proprietà di tutte le piante che deriveranno dalla prima per la durata del brevetto (solo i piccoli coltivatori, e soltanto per alcune piante chiave, sono esentati dal pagamento). Questa regola, in particolare per quanto riguarda le piante, impedisce del tutto la produzione di nuove varietà a partire dalla prima in quanto, anche se molto diverse, conterranno tutte il gene brevettato, almeno se questo ha una qualche utilità. Ciò significa che se la varietà trasformata contiene un gene utile, ma presenta caratteristiche qualitative non accettate o non utili in un paese del Sud del mondo, nessuno potrà incrociarla con una buona varietà locale in modo da adattarla alle sue esigenze, mantenendo la caratteristica positiva del gene inserito senza pagare quanto dovuto in base alla normativa. Non solo, ma le cose peggiorano ancora se a essere brevettato non è un gene che conferisce una caratteristica utile, ma un frammento di Dna

che è essenziale per il processo di trasferimento (vedi cap. 3 ad esempio per quanto riguarda i vettori). In questo caso potrebbe succedere che l'eventuale selezionatore del paese povero debba pagare chi possiede i brevetti anche per questo frammento o per un numero imprecisato di frammenti che a lui non servono. Quest'ultimo tipo di brevetto e il brevetto di processo impediscono non soltanto l'utilizzazione di queste tecniche al Sud del mondo, ma anche a un paese come il nostro, che non possiede di fatto industrie biotecnologiche di dimensione significativa. Il tipo di brevetto adottato con la direttiva europea viene detto non a caso «di sbarramento», nel senso che copre non uno, ma tutta una serie di prodotti e di processi a partire da uno e assume un carattere di rigidità mai visto finora nella legislazione brevettuale corrente, per il semplice fatto che gli esseri viventi si riproducono moltissime volte entro i venti anni di durata del brevetto e servono a produrre una serie di alimenti e di sostanze a uso non alimentare estremamente ampia. Per questo chi ha in mano i brevetti degli strumenti di base dell'ingegneria genetica, dei processi e di un numero consistente di geni utilizzabili è automaticamente padrone del campo per un notevole periodo di tempo. Le conseguenze di questo sono numerose. Innanzitutto va considerato il fatto che per quanto riguarda le applicazioni all'agricoltura dell'ingegneria genetica solo poche multinazionali controllano quasi tutto il settore e le industrie farmaceutiche pur nettamente più numerose stanno attraversando un processo rapido di concentrazione. Questo significa che la competitività mondiale in campo biotecnologico viene a essere estremamente ridotta e con essa anche il numero dei prodotti (due di fatto in agricoltura e poche decine in campo farmaceutico). Inoltre è ovvio che la scelta dei prodotti sfugge del tutto ai consumatori e riflette soltanto gli indirizzi aziendali.

Per quanto riguarda i farmaci questo problema non riguarda davvero solo i prodotti della ingegneria genetica, ma è generalizzabile a tutti i tipi di produzione. Esiste infatti una

serie di malattie, in alcuni casi rare, in altri ancora rare ma solo nel Nord del mondo (la malaria è un caso paradigmatico), sulle quali la ricerca è fortemente carente per la povertà del mercato, cosa che ha ovviamente conseguenze molto negative sul piano della sopravvivenza stessa delle popolazioni colpite. Il controllo da parte dei colossi farmaceutici comporta inoltre prezzi alti per molti farmaci fra cui, ad esempio, quelli contro l'Aids. Questo fatto ha spinto il Sud Africa a produrli a basso costo senza pagare i detentori di brevetto. L'esempio è stato seguito da Brasile ed India e, paradossalmente, anche da Stati Uniti e Canada che, dopo l'11 settembre 2001, fecero provvista di antibiotici anti-antrace brevettati dalla Bayer. Si è aperto quindi un duro conflitto in seno al Wto, che è solo parzialmente stato risolto nel 2003 con un accordo che prevede la possibilità di produrre quantitativi limitati di farmaci a basso costo in occasione di epidemie. La soddisfazione dei paesi in via di sviluppo (Pvs) è però stata soltanto parziale per cui il contenzioso è tuttora aperto, soprattutto dopo il fallimento della riunione di Cancun del Wto tenutasi nel settembre 2003. Le ragioni di questo fallimento non sono connesse con il problema dei farmaci ma con quelli relativi all'agricoltura, al cibo e in genere agli accordi commerciali mondiali sanciti alla fine dell'Uruguay Round. In questo gli ogm assumono un ruolo rilevante ma non sono il nodo della discussione vera. Vediamo di cosa si tratta. Teoricamente, secondo gli accordi, tutti i paesi sono tenuti ad adeguarsi alle regole del «libero scambio». Questo significa che nessun paese può impedire, con barriere doganali, l'entrata di nessun prodotto e però, d'altra parte, non può nemmeno aiutare i propri esportatori sovvenzionandoli. Le sovvenzioni infatti permetterebbero di immettere i prodotti sul mercato ricevendo a basso prezzo vincendo quindi la competizione con gli agricoltori locali non con la qualità ma con i bassi costi. Ora, in pratica, tutti gli Stati del Nord del mondo contravvengono da questo punto di vista alle regole internazionali e per questo i Pvs corrono il pericolo di vedere le proprie agricolture distrutte e

gli agricoltori ridotti alla fame. Non solo, ma l'attacco all'agricoltura del Sud del mondo è rafforzato dalla tendenza del Nord ad applicare dazi doganali bassi ai prodotti dei paesi dello stesso livello di sviluppo e invece molto alti a quelli che vengono dai Pvs. È il caso del cotone che, se prodotto in Africa o anche in Cina, ha poi difficoltà ad essere esportato negli Stati Uniti perché arriva su quel mercato con prezzi molto alti proprio a causa dei dazi. È proprio sul problema delle tasse doganali che il Wto si è spaccato per la durezza della resistenza americana ed anche europea. Un ulteriore pericolo per le agricolture povere è poi costituito proprio dalle nuove regole relative ai brevetti che consentono di brevettare piante coltivate nei Pvs ma non protette legalmente. Questo è successo per l'albero di Neem da sempre allevato in India, per le sue proprietà farmacologiche, per il riso Basmati, anche questo indiano, per delle linee di fagioli messicani e adesso sta avvenendo anche per il grano. In diversi casi il brevetto richiesto non è il biotecnologico ma direttamente quello industriale prima consentito solo negli Stati Uniti ma ora possibile ovunque. Sta quindi entrando in gravi difficoltà l'intero sistema Upov e sono attaccate anche agricolture come le nostre, in cui varietà di grano – la cui protezione Upov sia scaduta – possono essere sfruttate da altri con il brevetto industriale.

Tutto questo avviene in un quadro di crescente debolezza di tutte le Istituzioni internazionali a cominciare dalla Fao e degli Istituti Cgiar (Centri internazionali di conservazione della variabilità genetica vegetale) che hanno svolto un ruolo determinante nella cosiddetta rivoluzione verde. Questa era stata iniziata negli anni '60 e aveva come scopo la salvaguardia delle varietà vegetali che correvano il pericolo di scomparire, ed il loro uso per la selezione di nuovo materiale genetico che mettesse in grado il Sud del mondo di affrontare il problema della fame. Gli Istituti della Fao, localizzati nei luoghi di origine delle specie coltivate più importanti, tutti nei Pvs, avevano il compito di produrre nuove varietà e di sviluppare nuove tecni-

che produttive rendendo entrambe disponibili gratis ai paesi poveri grazie a cospicui finanziamenti internazionali. La rivoluzione verde ebbe un grande successo per un certo periodo di tempo in particolare in Asia ed America Latina. Molto meno in Africa dati gli alti costi dei fertilizzanti, pesticidi e della energia necessari perché le nuove varietà fossero veramente produttive. Sono stati proprio gli alti costi unitamente al degrado dei terreni in seguito all'esagerato uso di chimica ed energia che, dopo un forte aumento iniziale della produzione di cibo pro capite, hanno portato ad un livellamento e poi ad una diminuzione di questo parametro. In altre parole, le nuove varietà e soprattutto le tecniche usate per coltivarle non hanno permesso di mantenere il passo con l'incremento demografico anche perché erano in fondo poco adatte alle strutture delle agricolture locali. Ora, purtroppo, i Centri della Fao versano in condizioni difficili per la forte diminuzione dei finanziamenti ed è in atto una forte pressione perché siano almeno in parte privatizzati e si autofinanzino anche con la brevettazione dei propri prodotti. Una scelta di questo genere determinerebbe un costo per gli utenti dei loro servizi che non è al momento quantificabile. A questo punto è largamente comprensibile che i Pvs cerchino soprattutto di sviluppare in modo competitivo le loro agricolture, utilizzando varietà coltivabili con costi minori e minore degrado della risorsa terra, più aderenti alle tradizioni locali, capaci di dare magari quantità leggermente minori di prodotto ma mantenendo l'adattabilità ad un ampio spettro di condizioni degli agroecosistemi. Chiedono quindi con forza che le esportazioni non siano penalizzate e vogliono usufruire di nuove tecniche ma scegliendo quelle adatte alle loro condizioni. Per quanto riguarda la variabilità genetica inoltre si muovono perché sia rispettata la Convenzione per la biodiversità (Cbd) che è stata firmata nel 1992 a Rio de Janeiro da moltissimi paesi anche se con l'esclusione significativa degli Stati Uniti. Quella Convenzione infatti prevede la ripartizione equa dei benefici derivanti dalla variabilità genetica fra chi l'ha conservata nei

secoli e chi intende usarla per la produzione di nuove varietà. I benefici includono l'accesso appropriato delle risorse stesse e il trasferimento di tecnologie rilevanti tenendo conto dei diritti pregressi sia sulle risorse che sulle tecnologie». Appare chiaro che questa affermazione contenuta nella Convenzione è in contraddizione sia con la attuale regolamentazione dei brevetti che con il tentativo di appropriarsi, brevettandola, della variabilità genetica conservata dai paesi in via di sviluppo.

In questo quadro le pgm vengono rifiutate da una grande parte dei paesi poveri che, semmai, cercano in alcuni casi (Cina, Cuba) di produrre di proprie adatte alle necessità locali. Sono in particolare rifiutate le varietà che seguono completamente la linea ormai obsoleta della rivoluzione verde e sono quindi adatte solo ad alcuni fra i paesi più sviluppati. Contemporaneamente i Pvs cercano di porre dei limiti alla entrata di prodotti del Nord a basso costo e per questo si basano sul cosiddetto protocollo di Montreal sulla biosicurezza; protocollo anch'esso firmato nel quadro della Cbd alla fine del 1999, che prevede la possibilità da parte di qualsiasi paese di rifiutare l'importazione di prodotti che siano giudicati dannosi alla salute o all'ambiente. Questa resta quindi l'unica salvaguardia difendibile della libertà di scelta, da parte dei paesi poveri, della propria agricoltura e del proprio cibo, libertà questa che è interesse in fondo di tutti. Il rifiuto degli ogm, in quanto potenzialmente dannosi alle agricolture locali, all'ambiente, alla salute diventa allora una bandiera per la libertà di scelta e un atto «simbolo» della volontà di autonomia e di auto-affrancamento dalla fame dei paesi più poveri: essi rivendicano il diritto alla remunerazione del lavoro millenario di conservazione della biodiversità di uso agricolo cercando di limitare l'accesso illegale a questa variabilità, e contemporaneamente difendono le loro agricolture chiedendo, semmai, i mezzi per svilupparle nel loro paese. Appare chiaro quindi che il dibattito sugli ogm che si svolge in Europa e nel resto del mondo sviluppato, centrato come è sui problemi della salute, trascurava completamente la

discussione sulla qualità degli attuali prodotti geneticamente modificati, sulla loro utilità per le diverse agricolture, sulle conseguenze economiche e sociali che comporterebbe il loro uso magari imposto in tutto il mondo. È altrettanto evidente che la partita ogm è solo una parte di un giuoco molto più ampio e complesso che vede confrontarsi ipotesi molto diverse su come vogliamo costruire il mondo futuro in relazione agli scambi commerciali e alle scelte ad essi connesse. Si tratta soprattutto di vedere, intanto, quanto sia possibile o quanto si voglia conservare la già citata libertà di scelta del modo di vita da parte delle diverse comunità e dei diversi paesi, e quindi di capire se si sia diretti verso un mondo del tutto omogeneo o, invece, verso un mondo vario ed eterogeneo e cioè basato sull'armonica e dinamica convivenza delle diversità umane, degli ambienti e dei suoi abitanti. Tenendo presente che almeno fino ad ora i sistemi viventi hanno sempre dimostrato di essere capaci di sopravvivere solo basandosi su una forte capacità di cambiamento e quindi su una grande variabilità di scelte possibili.

6. *Biotechnologie sostenibili*

Nei capitoli precedenti ho cercato di dare il quadro più completo possibile di quanto avviene nel campo delle applicazioni della genetica e della biologia molecolare alle cosiddette biotechnologie avanzate e in particolare all'ingegneria genetica. Spero che sia emerso con chiarezza il fatto che le nuove tecniche di modificazione del patrimonio genetico degli esseri viventi sono senza dubbio molto potenti e potrebbero portare a risultati molto positivi. Tuttavia, come tutti gli strumenti di trasformazione della natura, il loro uso presenta anche dei rischi che in questo caso assumono un carattere particolare, in quanto gli esseri viventi si riproducono e quindi trasmetteranno alla loro progenie, nell'ambito della specie trasformata ma anche nelle possibili specie affini le caratteristiche che noi abbiamo introdotto. Ho cercato inoltre di spiegare che un certo livello di plasticità e quindi di imprevedibilità è non solo sempre presente nei sistemi viventi, ma anche necessario perché questi si conservino tali. Sono l'alto livello di imprevedibilità e la scarsa conoscenza del funzionamento dei genomi e delle reti metaboliche le cause dei risultati deludenti ottenuti fino ad ora in particolare nel campo di ogm potenzialmente utili per l'agricoltura, anche perché i pochissimi prodotti che sono riusciti ad entrare nel mercato sono frutto della scienza degli anni '80, ormai decisamente superata. Non si tratta quindi in alcun modo di dire di sì o di no agli ogm ma di valutare ogni singolo prodotto di per se stesso, e di procedere scartando i facili e

pericolosi ottimismo e puntando invece all'aumento delle conoscenze sulla base della nuova biologia. È importante cioè assumere un atteggiamento di cautela e acquisire la consapevolezza che c'è ancora molta ricerca da fare, per comprendere non solo come sono fatti i nostri geni, ma anche come funzionano i meccanismi che ne regolano l'espressione. Dobbiamo avere ben chiaro che se ci sono interazioni complesse all'interno di un organismo, vi sono altre relazioni di cui pure bisogna tenere conto fra l'organismo modificato, l'ecosistema in cui vive, la salute degli esseri umani che lo utilizzano, le regole della società, dell'economia e i valori che stanno alla base delle nostre scelte, inclusa quella di modificare noi stessi e la vita che ci sta intorno. Cercherò allora di discutere brevemente cosa si potrebbe fare per salvaguardarci dai pericoli e per indirizzarci verso un uso dei nuovi strumenti che favorisca la qualità della vita.

Ridurre l'imprevedibilità

Come ho detto ripetutamente in questo volume, è estremamente importante sapere di più degli effetti secondari dell'introduzione di un gene in un organismo, perché una volta introdotto esso si troverà a interagire con l'insieme degli altri elementi ereditari preesistenti. Per questo sono necessari molti investimenti, molta ricerca e anche molta pazienza e umiltà di fronte alla vita, un atteggiamento questo che dovrebbe a mio parere essere proprio di ogni biologo che voglia avere successo nel suo lavoro, cioè che voglia aumentare la conoscenza delle strutture e dei processi che caratterizzano gli esseri viventi. Sono in realtà questi ultimi quelli meno conosciuti, ma le cose potranno migliorare con una certa rapidità se si utilizzeranno appieno gli strumenti concettuali, le tecniche e le macchine di cui noi disponiamo oggi, all'inizio del terzo millennio. Per questo è necessaria un'azione interdisciplinare che veda uniti

biologi «classici», studiosi dello sviluppo e della evoluzione, biologi molecolari, fisici, matematici, informatici, chimici e infine tecnologi e medici, che devono applicare quanto scoperto insieme ai biologi. Sarebbe anche di grandissimo aiuto se si ricreasse un collegamento specifico fra le due «culture» (quella scientifica e quella umanistica), affinché le stesse scelte di ricerca e soprattutto gli obiettivi da raggiungere venissero valutati insieme. È comunque già chiaro che gli esseri viventi sono in parte imprevedibili e che quindi, anche con il progresso delle conoscenze, gli organismi saranno tanto più quanto più lontane fra di loro sono le specie fra le quali viene effettuato il trasferimento di geni e quanto più i geni trasferiti interagiscono con il patrimonio ereditario dell'ospite. Sarebbe quindi saggio che, mentre si cerca di comprendere meglio la dinamica dei processi biologici, si dirigesse l'applicazione delle tecniche già acquisite a prodotti con effetti più facilmente prevedibili fin da ora. Le aree utili da questo punto di vista sono essenzialmente due. Innanzitutto le tecniche in nostro possesso, in particolare nelle piante e negli animali, ma anche nell'uomo, possono essere usate non per modificare il patrimonio genetico inserendo geni nuovi, ma per individuare rapidamente gli organismi dotati di caratteristiche genetiche positive e quelli dotati di caratteristiche negative (biotecnologie avanzate non invasive). Per quanto riguarda gli animali e le piante a uso agricolo, una volta trovati i varianti per caratteri che hanno un interesse applicativo (gli alleli, come li abbiamo definiti nel cap. 1), anche senza isolare il gene relativo è possibile individuare frammenti di Dna diversi che gli sono vicini. Per fare un esempio, mettiamo che si abbia a che fare con una varietà di una pianta coltivata che è altamente produttiva, ma non resistente a un patogeno e che il gene per la resistenza sia invece presente in una varietà a bassa produttività. Si procede allora all'incrocio delle due linee e se ne analizzano le progenie per più di una generazione. In questo caso fra i prodotti dell'incrocio avremo piante a produttività variabile, alcune delle quali resistenti, altre no. Poniamo adesso

che la pianta sia una arborea da frutto e che il patogeno in questione attacchi proprio quest'ultimo. Per valutare sia la resistenza che la produttività dovremo quindi attendere diversi anni, necessari perché le nostre piante entrino in produzione, e affrontare i relativi costi, nient'affatto indifferenti perché a ogni generazione dovremo seminare e coltivare molto materiale in modo da avere una buona probabilità di individuare i portatori delle migliori combinazioni dei due caratteri. Se però abbiamo individuato due frammenti di Dna diversi l'uno dall'altro che sono associati (che stanno vicini fisicamente nella molecola) l'uno al variante resistente, l'altro a quello suscettibile, potremo analizzare ogni singolo seme prima di seminarlo per vedere quale dei due frammenti fa parte del suo patrimonio genetico. Se in un seme troveremo il frammento di Dna che sappiamo essere fisicamente vicino al variante resistente del gene relativo, che pure non conosciamo, lo semineremo, se no lo elimineremo, accelerando così di molto il processo di miglioramento genetico. Qualcosa di simile potremo fare anche per quanto riguarda la produttività, anche se in questo caso le cose sono più complicate, perché i geni che controllano questo carattere sono molti. Se poi il gene di cui vogliamo analizzare la variabilità è conosciuto, potremo individuarne i varianti direttamente guardando come è fatto il gene nei diversi semi, aumentando così la precisione della nostra opera di selezione. Lo stesso metodo può essere usato anche per la selezione degli animali e anche nell'uomo, ad esempio se vogliamo individuare la eventuale presenza di varianti genetiche negative e informarne persone che hanno intenzione di avere un figlio o anche se vogliamo utilizzare le nostre conoscenze nella cosiddetta «diagnosi prenatale», naturalmente tenendo conto delle precauzioni di natura bioetica di cui abbiamo parlato nel capitolo 4.

Un altro accorgimento cautelativo, teso a evitare livelli alti di imprevedibilità, è quello di trasferire geni solo fra piante e animali della stessa specie o, nel caso delle piante nelle quali questo è possibile, fra specie diverse ma interfeconde. Il van-

taggio di questa prassi dal punto di vista della sicurezza sta nel fatto che in questo caso non introduciamo un nuovo gene dato che tutti gli individui appartenenti alla stessa specie hanno gli stessi geni che svolgono le stesse funzioni, ma trasferiamo dal donatore al ricevente una variante (un allele) di un gene che già possiede. Facciamo un esempio che mi auguro facilmente comprensibile: tutti gli esseri umani hanno capelli in qualche modo colorati perché possiedono geni per la sintesi del pigmento necessario. Questi geni però esistono in diverse forme anche se sono tutti per il pigmento e solo per quello. Le diverse forme saranno più o meno funzionanti, e ve ne saranno alcune che non funzioneranno per niente. E per questo che siamo biondi, bruni, castani, rossi, o anche albini. Trasferendo un allele cioè noi non introduciamo una funzione nuova ma una variante di una funzione preesistente. E infatti, in questo modo, potremmo ottenere nelle piante un prodotto finale identico a quello che si sarebbe potuto ottenere anche con i metodi tradizionali (vedi per questo il cap. 2) e cioè con l'incrocio fra specie affini. Il vantaggio economico deriverebbe dall'accelerazione del processo dovuta al fatto che trasferendo solo un gene (ad esempio per una resistenza) in una varietà non resistente ma molto produttiva si ottiene una varietà migliorata utilizzabile da subito. Nel caso che si parta invece, come avviene con i metodi tradizionali, da un incrocio normale che unisce i due interi genotipi si deve normalmente far seguire una lunga e difficile opera di selezione per «ricostruire» la varietà o la razza che aveva in partenza caratteristiche positive, mantenendo però solo la variante innovativa che era presente nell'altro partner dell'incrocio. Forse questo è in realtà l'unico modo per avere prodotti animali in buona salute e quindi utili in quanto prodotti, data la scarsa tolleranza di questi organismi ai cambiamenti del proprio patrimonio genetico con geni «alieni» che ne alterano il metabolismo in modo troppo radicale.

Un'altra area di ricerca fondamentale per ridurre il livello di imprevedibilità e quindi di rischio anche se solo potenziale, è

quella della individuazione di metodi che permettano di controllare meglio il processo di inserzione dei transgeni nell'organismo ospite. Come si è detto precedentemente infatti, i risultati di una trasformazione sono generalmente molto eterogenei perché i geni possono inserirsi in numero variabile di copie, esprimersi con intensità diverse, integrarsi in zone diverse del genoma ricevente. Questo deriva in parte dal metodo di trasformazione ma con ogni probabilità, anche cambiando, sarà difficile raggiungere un controllo completo. La cosa è fondamentale anche nel caso della inserzione di un allele e non di un gene nuovo perché il livello di espressione del transgene e dei geni dell'ospite nei quali o vicino ai quali si integra è essenziale per il risultato, data la natura a rete dei sistemi genetici e metabolici. Questo sia dal punto di vista della produttività dell'ogm che da quello delle sue caratteristiche nutrizionali e della sicurezza.

Obiettivi coerenti con uno sviluppo sostenibile

Il termine «sviluppo sostenibile» è purtroppo piuttosto vago e va quindi definito volta per volta. Nel nostro caso intendiamo per «sviluppo sostenibile» una serie di scelte di politica della ricerca e politica economica che siano compatibili con la conservazione delle risorse naturali e con il benessere degli esseri umani e degli altri esseri viventi del pianeta. Nel caso dell'umanità, per benessere non si intende naturalmente solo quello materiale ma anche, in senso lato, la qualità della vita che comprende la libertà degli individui e delle collettività di compiere scelte autonome nel rispetto di quelle degli altri, la coscienza della propria e della altrui umanità, una scala di valori che punti alla nostra piena realizzazione. Si tratta quindi di inserire questi parametri nelle scelte riguardanti cosa ricercare in ambito scientifico e cosa fare nel campo delle biotecnologie avanzate.

Per quanto riguarda le applicazioni all'agricoltura si tratterà di puntare a piante, microrganismi ed eventualmente animali geneticamente modificati (in questo caso naturalmente si dovrà tenere conto del benessere animale) adatti a una agricoltura di qualità, a bassi costi e basso impatto ambientale, rispettosa della biodiversità naturale e anche di quella delle tradizioni alimentari, parte integrante delle diverse culture. Una condizione essenziale per la riuscita di qualsiasi programma futuro è comunque la diversificazione dei prodotti paese per paese, zona per zona, ambiente per ambiente, ad evitare gli errori del passato derivanti dal tentativo di imporre pochi prodotti adatti solo a pochissime agricolture a tutto il mondo. Da qui anche il numero veramente scarso di varietà transgeniche realmente coltivate, di gran lunga minore di quelle selezionate con metodi tradizionali ma anche di quelle derivate ad esempio da esperimenti di aumento della variabilità genetica mediante mutagenesi, esperimenti che ebbero un successo notevole nel secolo scorso. Dovranno poi essere rafforzate le leggi che già esistono a tutela del consumatore, perché ognuno sappia cosa mangia e possa quindi scegliere in modo adeguato e, nel caso dell'Europa si dovranno trovare i modi per attuare davvero la coesistenza fra filiere ogm e coltivazioni e prodotti non ogm. Lo stesso principio vale naturalmente per la biosicurezza a livello internazionale, come chiarito nel Protocollo di Cartagena. Ci rendiamo conto che perseguire questi obiettivi comporta un cambiamento profondo delle attuali tendenze, sia dal punto di vista della ricerca sia da quello delle sue applicazioni, cambiamento senza dubbio molto difficile date le attuali condizioni del mercato. Tuttavia il fatto che i prodotti delle biotecnologie di cui oggi disponiamo abbiano trovato un mercato limitato a pochi paesi e lo abbiano probabilmente già coperto in gran parte, che ci siano obiezioni e comunque diffidenza crescenti da parte dei consumatori, crea di per sé spazio per un'area di ricerca e di applicazione delle nuove biotecnologie che possa essere competitiva in nome della qualità e della sicurezza,

anche se questo accadrà solo nei paesi che lo vorranno. È ovvio tuttavia che ciò avverrà con difficoltà, se non vi saranno anche dei cambiamenti consistenti nella legislazione internazionale. Per quanto riguarda invece le applicazioni alla medicina, sostenibilità di un farmaco significa soprattutto basso costo, diversificazione dei prodotti, efficienza nella cura e limitazione degli effetti secondari, tutte cose raggiungibili con un maggiore impegno nella ricerca che punti però non solo al «farmaco risolutore», ma alla comprensione delle interazioni con la complessa dinamica del corpo umano. Si tratta di una ricerca verso la quale stanno già puntando molte imprese pubbliche e private ed è incoraggiante la notizia, pervenutami mentre scrivevo, che il Canada ha iniziato la produzione di farmaci «generici» (contenenti il principio attivo ma non sotto brevetto per la confezione ed il nome specifico), da vendere a basso costo ai paesi in via di sviluppo.

Dal punto di vista bioetico, infine, sostenibilità significa salvaguardia dell'umanità degli esseri umani e, in genere, benessere degli esseri viventi di questo pianeta, nella loro individualità, soggettività e complessità, nella loro armonica integrazione nel grande sistema dinamico cui appartengono, la biosfera.

Pericolosa in questo senso è una visione che riduce gli esseri viventi a macchine, a oggetti, che possono essere programmati e commercializzati in modo arbitrario. Affermare questo significa aprire la strada a una nuova versione del razzismo e della eugenetica e alla mercificazione degli esseri umani e dei loro geni.

Affinché questo non accada, occorrono leggi che tutelino i principi di una società democratica e programmi educativi e di formazione della vita. Lo stesso vale per il nostro comportamento verso gli altri esseri viventi. Pensare di poter programmare la vita come si programma una macchina significa togliere plasticità, capacità di reagire, individualità ai componenti della biosfera, e la mancanza di queste caratteristiche significa incapacità di adattamento e morte.

Questo è probabilmente il campo più difficile da affrontare data l'attuale struttura del mercato. Tuttavia esistono leggi e convenzioni firmate da tutti i paesi che invitano a un maggiore rispetto degli individui, dei popoli e delle loro esigenze in termini di diritto alla salute, al cibo, alla libertà delle scelte. Affinché questi principi siano rispettati, gran parte della legislazione internazionale e di quelle nazionali andrebbe modificata, senza demonizzare le regole del mercato, ma trovando un giusto equilibrio fra queste e le esigenze individuali e collettive di cui sopra. Il quadro giuridico esiste, anche se non è generalmente applicato, ed esistono anche ampi gruppi di paesi, in particolare nel Sud del mondo, che chiedono a gran voce di partecipare ai benefici derivanti dall'uso delle nuove tecniche soprattutto, ma non solo, in campo medico. Si tratta quindi di praticare, nel rispetto delle convenzioni internazionali, quelle che vengono chiamate «condizioni di maggior favore» per le persone povere del mondo sia a livello individuale sia a quello nazionale, rendendo accessibile il *know-how* necessario e permettendo che ognuno lo utilizzi liberamente nelle sue scelte, facendo riferimento alle diverse strutture economiche, ai diversi ambienti, alle diverse tradizioni culturali e scale di valori. Perché questo avvenga deve essere affrontato non tanto il problema della globalizzazione in quanto tale, quanto quello della mancanza di competitività dovuta a concentrazioni industriali tanto grandi e potenti da impedire persino che i singoli stati prendano in modo autonomo decisioni importanti, come quelle che riguardano la modificazione della base della vita umana o di quella di animali, piante, microrganismi. Di tutto questo tutti noi siamo responsabili e siamo chiamati ad informarci con intelligenza e ad agire come individui, comunità, paesi. Tenendo presente che non si tratta solo di avanzare ragioni etiche ma che questo è l'unico modo per rendere le nuove, potenti tecniche, utili all'umanità ed agli altri esseri viventi che popolano il

pianeta e con cui non possiamo non convivere. In questo ambito i paesi europei possono svolgere un ruolo fondamentale di mediazione ed armonizzazione delle tendenze globali, ma per questo devono attuare politiche ben diverse e con ben maggiore determinazione di quanto finora è avvenuto. Politiche di tutela della qualità e della diversità dei prodotti, e dell'autonomia dei produttori; solo così sarà possibile uscire dall'ambito ristretto della polemica – troppo spesso dettata solo da esigenze di tutela di salute individuale – a favore o contro gli ogm.

Per saperne di più

Chi volesse approfondire i concetti generali di biologia e di genetica molecolare di cui si parla nel primo capitolo può farlo leggendo M. Buiatti, *Lo stato vivente della materia*, Torino, Utet, 2000 e consultando la voce *genetica* del *Grande dizionario enciclopedico*, Torino, Utet, 1997. Per capire meglio chi sono in realtà gli scienziati e come vengono influenzati dal contesto in cui vivono nelle scelte di ricerca sia di base che applicata sono molto interessanti due volumi: M. Cini, *Il paradiso perduto*, Milano, Feltrinelli, 1997 e E. Gagliasso, *Verso una epistemologia del mondo vivente*, Milano, Guerini, 2001. Inoltre, i libri di R. Lewontin, *Gene, organismo, ambiente* e *Il sogno del genoma umano* (Roma-Bari, Laterza, rispettivamente 1998 e 2002) illustrano molto bene il fatto che i geni non determinano tutto nella nostra vita, la cui storia è invece influenzata contemporaneamente dal patrimonio ereditario e dall'ambiente. Per quanto riguarda le biotecnologie, una trattazione generale con riferimenti interessanti alla struttura del mercato dei prodotti delle tecniche di ingegneria genetica può essere trovata in J. Rifkin, *Il secolo biotech*, Milano, Baldini e Castoldi, 1998 anche se in questo caso il tono del testo risulta, a mio parere, un po' troppo «sensazionalista». Sono poi utili alcuni numeri monografici di riviste, tutti scritti da diversi autori: *Biotecnologie*, in «Parole chiave», 1998, n. 17, *Le biotecnologie*, in «Etica per le professioni», 2000, n. 3, *Terra*, in «Il Ponte», n. 10-11, 2002, *Cibo*, in «Il Ponte», n. 2-3, 2003.

Sulle biotecnologie comunque, data la rapidità con cui si modifica la situazione mondiale del settore, è consigliabile per chi è abituato a navigare in rete, soprattutto se legge l'inglese, consultare per aggiornamenti una serie di siti web. In particolare, per informazioni generali sui prodotti di ingegneria genetica, sono consigliabili www.biotech-info.net, www.bioinfo.com, www.bio.org, www.usda.gov, www.nbiap.vt.edu, www.agribiz.com.

Un sito fondamentale per i problemi di etica è www.ethics.ubc.ca/genlit.html. Per i brevetti e i problemi a essi collegati è molto aggiornato www.etcgroup.org. Inoltre, per quanto riguarda le notizie sulle massime imprese del settore, si possono vedere i siti: www.monsanto.com/monsanto/default.htm e info.novartis.com/agri/index.html. Sui problemi della biosicurezza si potranno trovare informazioni complete in: bioline.bdt.org.br/, binas.unido.org/index.php3. Infine per i problemi della biodiversità sono da consultare www.cgiar.org, www.ipgri.cgiar.org e www.iao.florence.it (quest'ultimo è un sito italiano ricco anche di notizie generali e di link per diversi altri siti) ed è sempre utile informarsi su www.wto.org.

Finito di stampare nel gennaio 2004
presso Litosei, via Rossini 10, Rastignano (Bo)
DTP: Centro Immagine, Capannori (Lu)